

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

aus dem
Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl
für
Medizinmanagement

Evaluation der medizinischen Wirksamkeit Medikamente-freisetzender Stents bei
perkutanen Koronarinterventionen im Vergleich zu konventionellen Stents und
Bypassoperationen – ein Health Technology Assessment

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Dipl.-Biol. Petra-Maria Schnell-Inderst
aus München
2005

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. rer. pol. Jürgen Wasem
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Stausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Januar 2006

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1.	Fragestellung	7
1.2.	Medizinischer Hintergrund	8
1.2.1.	Beschreibung der Zielerkrankung koronare Herzkrankheit	8
1.2.1.1.	Definition	8
1.2.1.2.	Pathologie	8
1.2.1.3.	Klinik	10
1.2.1.3.1.	Stabile Angina pectoris	10
1.2.1.3.2.	Akutes Koronarsyndrom	11
1.2.1.4.	Diagnostik	14
1.2.1.5.	Therapie	17
1.2.1.5.1.	Sekundärprävention	17
1.2.1.5.2.	Stabile Angina pectoris	20
1.2.1.5.3.	Akutes Koronarsyndrom	23
1.2.1.5.4.	Rehabilitation	25
1.2.1.6.	Prognose	27
1.2.1.6.1.	Chronische KHK und stabile Angina pectoris	28
1.2.1.6.2.	Instabile Angina und NSTEMI	28
1.2.1.6.3.	Akuter ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI)	29
1.2.1.7.	Epidemiologie	29
1.2.1.8.	Kosten	31
1.2.2.	Beschreibung der Technologie	33
1.2.2.1.	Indikationen für die Art der Revaskularisierungsstrategie	33
1.2.2.1.1.	Stabile Angina pectoris	34
1.2.2.1.2.	Akutes Koronarsyndrom (instabile Angina und NSTEMI) ohne STEMI.	44
1.2.2.1.3.	Akuter Streckenhebungs-Infarkt (STEMI)	48
1.2.2.2.	Bypass-Chirurgie	55
1.2.2.2.1.	Geschichte und Technik	55
1.2.2.2.2.	Kurzzeitmortalität und Komplikationen der Bypassoperation	57
1.2.2.2.3.	Langzeitprognose	59
1.2.2.2.4.	Neue Entwicklungen	60
1.2.2.3.	PCI und Stenting	61
1.2.2.3.1.	Geschichte	61
1.2.2.3.2.	Technik	62
1.2.2.3.3.	Kurzfristige Mortalität und Komplikationen von PTCA und Stenting ..	64
1.2.2.3.4.	Restenose	67
1.2.2.4.	Medikamente-freisetzende Stents (Drug-eluting stents)	69
1.2.2.4.1.	Wirkstoffe	70
1.2.2.4.2.	Stentbeschichtung	71
1.2.2.4.3.	Stentdesign	72
1.2.2.4.4.	Eingesetzte DES-Stentsysteme	73
1.2.2.4.5.	Nebenwirkungen	75
1.3.	Forschungsfragen zur medizinischen Wirksamkeit	76
1.3.1.	Studienpopulation	76
1.3.2.	Untersuchte Technologien	77
1.3.3.	Ergebnisparameter	78
1.3.4.	Studientypen	80
2	Material und Methoden	81
2.1.	Einschlusskriterien	81
2.1.1.	Für qualitative Informationssynthese von Sekundärpublikationen	81
2.1.2.	Für quantitative Informationssynthese (Metaanalyse) der klinischen Wirksamkeit	81

2.1.3.	Für qualitative Informationssynthese zur klinischen Wirksamkeit, insbesondere bei Indikationen für die keine RCT vorliegen:	81
2.1.4.	Für qualitative Informationssynthese zur Übertragbarkeit auf Alltagsbedingung bzw. den deutschen Versorgungskontext	81
2.2.	Datenquellen, Selektion , Extraktion und Bewertung der Information	81
2.2.1.	Datenquellen.....	81
2.2.2.	Selektion der Information	82
2.2.3.	Datenextraktion.....	82
2.2.3.1.	Allgemeine Angaben	82
2.2.3.2.	Art der Technologie.....	83
2.2.3.3.	Studiendesign	83
2.2.3.4.	Patienten	83
2.2.3.5.	Ergebnisparameter.....	83
2.2.4.	Bewertung und Synthese der Information	83
3	Ergebnisse	85
3.1.	Ergebnisse der Literaturrecherche und Selektion der Publikationen	85
3.2.	Leitlinien, HTA-Berichte und Metaanalysen	87
3.2.1.	Leitlinien.....	88
3.2.2.	HTA-Berichte	96
3.2.3.	Metaanalysen	100
3.3.	Beschreibung und Informationssynthese der RCT zum Vergleich DES gegenüber BMS	109
3.3.1.	Studienqualität	111
3.3.1.1.	Auswahl der Studienteilnehmer	112
3.3.1.2.	Zuordnung und Studienteilnahme	112
3.3.1.3.	Intervention und Studienadministration	113
3.3.1.4.	Outcome-Messung	113
3.3.1.5.	Drop Outs	114
3.3.1.6.	Statistische Analyse	115
3.3.1.7.	Diskussion.....	115
3.3.2.	Studiencharakteristika	116
3.3.2.1.	Allgemeine Angaben	116
3.3.2.2.	Art der Technologie (Stents, Stentingtechnik und Begleitmedikation) ..	116
3.3.2.3.	Studiendesign	117
3.3.2.4.	Ergebnisparameter.....	118
3.3.2.5.	Patientencharakteristika	119
3.3.3.	Quantitative Informationssynthese (Metaanalyse).....	119
3.3.3.1.	Mortalität	122
3.3.3.2.	Stentthrombosen.....	124
3.3.3.3.	Myokardinfarkte.....	127
3.3.3.4.	Binäre Restenosen.....	129
3.3.3.5.	Später Lumenverlust	131
3.3.3.6.	Zielläsionrevaskularisierung	133
3.3.3.7.	Zielgefäßrevaskularisierung	136
3.3.3.8.	Kombinierte klinische Ereignisse	138
3.3.3.9.	Metaanalyse bei Diabetikern	141
3.4.	Beschreibung der identifizierten RCT zum Vergleich DES gegenüber Bypasschirurgie	168
3.5.	Beschreibung von Beobachtungsstudien und Registerdaten.....	174
3.5.1.	Studienübersicht	175
3.5.1.1.	Fragestellung und Studiendesign.....	177
3.5.1.2.	Intervention und Kotherapie	178
3.5.1.3.	Ergebnisparameter und Follow-up	180
3.5.2.	Studienqualität	185

3.5.2.1.	Erfassungsraten und Vollständigkeit des Follow-ups	185
3.5.2.2.	Valide Erhebung von Erkrankungsstatus und Ergebnisparametern	185
3.5.2.3.	Statistische Verfahren und Behandlung statistischer Unsicherheiten ...	186
3.5.3.	Beschreibung der Studienergebnisse nach Indikationen	188
3.5.3.1.	Alle Indikationen und alle de novo-Läsionen	188
3.5.3.1.1.	Patientencharakteristika	188
3.5.3.1.2.	Ergebnisse	189
3.5.3.2.	Indikation: Instent-Restenosen	191
3.5.3.2.1.	Patientencharakteristika	191
3.5.3.2.2.	Ergebnisse	191
3.5.3.3.	Indikationen: Akutes Koronarsyndrom bzw. akuter ST-Hebungsinfarkt	195
3.5.3.3.1.	Patientencharakteristika	195
3.5.3.3.2.	Ergebnisse	196
3.5.3.4.	Indikation komplexe de-novo-Läsionen	199
3.5.3.4.1.	Patientencharakteristika	200
3.5.3.4.2.	Ergebnisse	200
3.5.3.5.	Indikation Mehrgefäßstenting im Vergleich zu CABG	207
3.5.3.5.1.	Patientencharakteristika	207
3.5.3.5.2.	Ergebnisse	208
3.6.	Übertragbarkeit der Daten zur Sicherheit und klinischen Wirksamkeit von den randomisierten klinischen Studien zu DES auf die deutsche klinische Alltagspopulation	210
3.6.1.	Revaskularisationsraten bei klinischen Alltagspopulationen	212
3.6.2.	Prädiktoren für erneute Revaskularisierungen	216
3.7.	Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen zur medizinischen Wirksamkeit	225
3.7.1.	Indikationen mit Evidenz aus randomisierten klinischen Studien	225
3.7.2.	Indikationen mit Evidenz aus Registern oder prospektiven Beobachtungsstudien	227
3.7.2.1.	Alle Indikationen und alle de novo-Indikationen	228
3.7.2.2.	Indikationen „akutes Koronarsyndrom“ und „STEMI“	228
3.7.2.3.	Indikation „Instent-Restenosen“	230
3.7.2.4.	Indikation „Komplexe de novo-Läsionen“	230
3.7.3.	Die medizinische Sicherheit und Wirksamkeit von DES im Vergleich zur Bypasschirurgie	231
3.7.4.	Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den RCT auf die klinische Alltagspopulation	232
4	Diskussion	235
4.1.	Diskussion der Methodik	235
4.1.1.	Mögliche Verzerrungen durch die Literaturrecherche	235
4.1.2.	Faktoren, die unter Umständen das Ergebnis beeinflussen, aber nicht berücksichtigt wurden	237
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	238
4.2.1.	Sicherheit	238
4.2.2.	Wirksamkeit	240
4.2.3.	Übertragbarkeit	241
5	Forschungsbedarf	243
6	Schlussfolgerungen	244
7	Zusammenfassung	246
8	Literaturverzeichnis	247
8.1.	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien	247
8.1.1.	Sekundärstudien	247
8.1.2.	RCT	247
8.1.2.1.	Zeitschriftenartikel zum Vergleich DES gegenüber BMS	247

8.1.2.2.	Kongresspräsentationen zum Vergleich DES gegenüber BMS	249
8.1.2.3.	Beschreibungen von RCT zu DES im Vergleich zu CABG	250
8.1.3.	Non-RCT zur Wirksamkeit zu DES gegenüber BMS oder CABG.....	251
8.1.4.	Studien zur Übertragbarkeit.....	253
8.2.	Aus der Informationssynthese ausgeschlossene Studien	253
8.3.	Im Text zitierte Literatur.....	254
8.4.	RCT, die wegen Redaktionsschluss nicht mehr berücksichtigt werden konnten	262
9	Anhang	263
	Abkürzungsverzeichnis	263
	Tabellenverzeichnis	265
	Abbildungsverzeichnis	268
9.1.	Literaturrecherche	272
9.2.	Metaanalysen der RCT zu DES im Vergleich zu BMS	279
9.3.	Extraktionstabellen Non-RCT	309
9.4.	Beschreibung der ausgeschlossenen Non-RCT-Studien:	358
9.5.	Checklisten	359
9.5.1.	Checklisten Kontextdokumente	359
9.5.2.	Checklisten RCT	371
9.5.3.	Checklisten Non-RCT	399
9.5.4.	Checklisten Übertragbarkeit	433
10	Lebenslauf.....	449

1 Einleitung

1.1. Fragestellung

Die ischämischen Herzkrankheiten stellen in Deutschland und anderen Industrienationen nach wie vor die häufigste Ursache für Todesfälle und Morbidität dar. Mit 7 Mrd. Euro jährlich entfällt ein erheblicher Anteil der Ressourcen des Gesundheitswesens auf Diagnostik und Behandlung der ischämischen Herzkrankheiten. Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie bei Angina pectoris und Herzinfarkten stellt die Revaskularisierung signifikant verengter bzw. verschlossener Herzkranzarterien mittels perkutaner koronarer Intervention (PCI) dar. Der Stellenwert der PCI in der Behandlung ischämischer Herzerkrankungen hat seit ihrer Einführung vor ca. 30 Jahren stetig zugenommen. Ein wichtiger Fortschritt bestand unter anderem in der Einführung von Koronarstents, Metallimplantaten, die nach der Ballondilatation in den Koronararterien verbleiben und die die Gefahr von akuten Komplikationen während des Eingriffs und auch eine erneute Verengung durch die Proliferation glatter Muskelzellen (Restenose) infolge der Stimulierung der Gefäßwand durch die beim Eingriff erfolgten Verletzungen gegenüber der alleinigen Ballondilatation verringern konnte. Auch beim Stenting wird die Proliferation glatter Muskelzellen stimuliert, jedoch kann der zusätzliche Lumengewinn durch den Stent dies überkompensieren. Die Restenose bleibt jedoch auch bei der Verwendung von Metallstents (BMS) ein bedeutendes Problem der PCI, da sie je nach Patientenkollektiv in ca. 10-50% der Fälle auftritt, so dass innerhalb eines Jahres eine erneute Revaskularisation erforderlich wird. Mit der Entwicklung von Medikamenten-freisetzenden Koronarstents (DES), die antiproliferative Wirkstoffe enthalten, existiert nun die Möglichkeit die Restenoseraten nochmals deutlich zu senken. Obwohl DES bedeutend teurer als konventionelle Stents sind, besteht aufgrund der Vermeidung erneuter Revaskularisationen grundsätzlich auch ein Potenzial, Kosten einzusparen, vor allem wenn Sicherheit und Wirksamkeit von DES auch in den Patientengruppen gewährleistet sind, die gegenwärtig eher einer Bypassoperation unterzogen werden, die höhere Anfangskosten aufweist und einen invasiveren Eingriff für den Patienten darstellt, als die PCI. Es soll untersucht werden, ob die auf dem Markt befindlichen DES und DES mit CE-Zertifizierung, die somit über eine Marktzulassung in Europa verfügen, im Vergleich zu konventionellen Stents und zur Bypasschirurgie sicher und wirksam sind und wie die Ergebnisse der klinischen Studien im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu bewerten sind.

1.2. Medizinischer Hintergrund

1.2.1. Beschreibung der Zielerkrankung koronare Herzkrankheit

1.2.1.1. Definition

Der Begriff der „koronaren Herzkrankheit“ entspricht den Bezeichnungen „ischämische Herzkrankheit“ (ICD 10 GM2004 Nr. I20-I25) oder „chronische Herzkrankheit“. Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Dieser lumeneinengende Prozess hat Durchblutungsstörungen des Myokards unterschiedlich starker Ausprägung zur Folge. Die Behinderung der Blut- und damit Sauerstoffzufuhr zum Herzmuskel (Myokard) führt zur unzureichenden Versorgung des Myokards mit Sauerstoff (Ischämie). Die Ischämie kann sich als Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, plötzlicher Herztod oder Herzinsuffizienz (ischämisch beeinträchtigte Pumpfunktion) äußern, gelegentlich insbesondere bei älteren Patienten und Diabetikern aber auch klinisch stumm verlaufen (Mörl 1995, Dietz et al. 2003, Meyer et al. 2000, Stierle et al. 2003).

1.2.1.2. Pathologie

Arteriosklerose stellt eine degenerative Veränderung mit Einlagerung von lipid- und fibrinhaltigem Material (Atherome, Plaques) in die Gefäßwand der Arterien dar. Auf dem gegenwärtigen Forschungsstand wird die Arteriosklerose als komplexer Prozess verstanden, der im wesentlichen auf einer Entzündungsreaktion der Gefäßwand beruht. Die Akkumulation von modifizierten Lipiden unter der Gefäßinnenwand (Intima) und eine Dysfunktion der Endothelzellen aktivieren eine lokale Entzündungsreaktion der Endothelzellen der Gefäßinnenwand. Adhäsionsmoleküle führen zum Anhaften von Blutmonozyten, die in den subintimalen Raum eindringen. Es kommt zur Umbildung in Monozyten und Makrophagen, die die Lipide aufnehmen, wobei beim häufig stattfindenden Zelltod (Apoptose) die Lipide in den Kern der Plaque freigesetzt werden und diese dabei vergrößern. Gleichzeitig aktivieren ausgeschüttete Wachstumsfaktoren die Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Gefäßmittelwand (Media) in die Intima, wo sie Matrixmaterial synthetisieren und eine fibrillöse Kappe um die Plaque bilden. Die fibrillöse Kappe trennt die lipidreiche Plaque von zirkulierenden Blutplättchen und den Enzymen der Blutgerinnung, deren Kontakt mit der Plaque mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Bildung von Blutgerinnseln (Thromben) führen kann. Kommt es zum Einreißen (Ruptur) der Kappe und einer Freisetzung des Lipidkerns, dann entstehen

Blutgerinnsel und es besteht die Möglichkeit des Gefäßverschlusses innerhalb kürzester Zeit, was bei fehlenden alternativen Wegen des Blutflusses zum Absterben (Nekrose) von Myokardgewebe (akuter Myokardinfarkt) führen kann. Die Stabilität bzw. die Ruptur einer Plaque hängt von ihrer Zusammensetzung ab. Ein hoher Fettanteil und ein hoher Anteil von Zelltypen, die für den Entzündungsprozess typisch sind (Makrophagen, T-Lymphozyten, Mastzellen) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine Plaqueruptur. Der Einfluss von Infektionen auf die Entstehung der Arteriosklerose beispielsweise durch Chlamydien ist derzeit noch ungeklärt (Stierle et al. 2003, Kapitel 5, Weissberg et al. 2002, Hombach 2001).

In epidemiologischen Studien konnten verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit und des plötzlichen Herztodes identifiziert werden. (Meyer et al. 2000, Stierle et al. 2003 Kapitel 5.2.3) In Tabelle 1 ist eine Reihe wichtiger Risikofaktoren aufgeführt. Ein Großteil der Risikofaktoren ist durch Verhaltensänderungen und Medikamentengabe beeinflussbar.

Tabelle 1: Wichtige Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit

Beeinflussbarkeit	Risikofaktoren
Nicht beeinflussbar	Alter Männliches Geschlecht Genetische Disposition (Positive Familienanamnese)
Partiell beeinflussbar	Hohes LDL-Cholesterin Niedriges HDL-Cholesterin Hohe Triglyczeridwerte Hohe Blutzuckerwerte und Diabetes mellitus Hohes LDL-Cholesterin
Beeinflussbar	Rauchen Bluthochdruck Übergewicht Körperliche Aktivität
Mögliche Risikofaktoren	Emotionaler Stress Persönlichkeitstypus

Für die Risikoabschätzung hinsichtlich des zukünftigen Auftretens schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse spielt das Vorhandensein von Risikofaktoren eine wichtige Rolle, wobei das Risiko beim Auftreten mehrerer Faktoren mehr als additiv ansteigt.

1.2.1.3. Klinik

1.2.1.3.1. Stabile Angina pectoris

Im Frühstadium der Arteriosklerose sind in der Regel keine klinischen Symptome vorhanden. Für die Klinik entscheidend ist die Lichtungseinengung durch eine beträchtliche Intimaverdickung der Herzkranzarterien, die zur Ischämie führt. Diese zeigt sich klinisch meist als stabile Angina pectoris (AP), die reproduzierbar bei körperlicher oder psychischer Belastung auftritt und in Ruhe oder bei Gabe von Nitroglyzerin verschwindet. Auch durch Kälte, Hitze, Feuchtigkeit, opulente Mahlzeiten und Geschlechtsverkehr können AP-Anfälle ausgelöst werden. Typischerweise ist ein AP-Anfall mit einem starken Enge- und Schmerzgefühl in der Brust, teils auch Angst und Atemnot sowie Schmerzausstrahlung in den linken Arm, Schulter, Hals, Kinn oder Oberbauch verbunden. In Ruhe bleibt die Durchblutung des Herzmuskels häufig selbst bei hochgradigen Einengungen (Stenosen) noch ausreichend. Erst bei Stenosen mit einer Verminderung des Volumens über 90 Prozent nimmt die Ruhedurchblutung auf einen kritischen Punkt ab, so dass pectanginöse Beschwerden auftreten können, während bei Belastung eine Ischämie, die eine Angina pectoris auslöst, bereits bei mehr als 70-prozentigen Stenosen nachweisbar wird. Eine ausgeprägte Kollateralzirkulation, deren Ausbildung Folge einer länger bestehenden Stenose sein kann, kann eine Myokardischämie in Ruhe verhindern oder unter Belastung kaschieren (DGK-Leitlinie Interventionelle Koronartherapie 1999, Hombach 2001).

Die stabile AP wird nach Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) in vier Schweregrade eingeteilt, die für das therapeutische Vorgehen von Bedeutung sind (s. Tabelle 2 zitiert nach Dietz et al. 2003):

Tabelle 2: Klassifikation der stabilen Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society)

CCS-Grad	Definition	Beispiel
I	Keine Angina bei normaler Belastung, Angina bei sehr hoher Belastung oder andauernder Anstrengung	Angina z. B. beim Schneeräumen, beim Dauerlauf
II	Geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten	Angina beim schnellen Treppensteigen, beim Bergaufgehen, bei Belastung kurz nach dem Aufwachen
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina beim An- und Ausziehen, längerem langsamen Gehen, leichter Hausarbeit
IV	Angina bei jeder Belastung oder in Ruhe	Angina unterhalb der bei Grad III genannten Belastungen

1.2.1.3.2. Akutes Koronarsyndrom

Krisenhafte akute Myokardischämien in Ruhe sind in der Regel Folgen einer Plaqueruptur oder –erosion mit nachfolgender Thrombusbildung. Bei Totalverschluss der Arterie über mehr als 20 Minuten resultiert ein Absterben (Nekrose) des Herzmuskelgewebes und damit ein akuter Myokardinfarkt, bei teilweisem Verschluss eine instabile Angina pectoris. Allerdings kann auch ein Totalverschluss lediglich in einer instabilen AP resultieren oder es findet keine Zustandsveränderung statt, falls eine entsprechende Kollateralisation, beispielsweise nach früheren Verschlüssen, stattgefunden hat. Der Myokardinfarkt und die instabile AP zusammen werden als akutes Koronarsyndrom (ACS) bezeichnet. Die instabile AP kann auch durch Vasospasmen, fortschreitenden mechanischen Verschluss oder koronare Entzündungsvorgänge verursacht werden. (Braunwald et al. 2002)

Das fortschreitende Verständnis der Pathophysiologie bei akuten Koronarsyndromen und die Verfügbarkeit von sensitiven und gewebespezifischen Biomarkern (Creatin-Kinase MB, Troponin T und I), die Indikatoren für eine Nekrose von Myokardzellen sind, führte 2000 zu einer Differenzierung der Klassifikation der instabilen AP nach Braunwald (Hamm et al. 2000) und einer Neudefinition des Herzinfarktes (Joint ESC/AHA 2000) und insgesamt zu einer Neueinteilung des ACS.

In Tabelle 3 ist die Klassifikation der instabilen AP dargestellt (zitiert nach Dietz et al. 2003). Sie basierte ursprünglich ausschließlich auf klinischen Symptomen und dient der Risikostratifizierung für Therapie und klinische Studien. Gruppe IIIB wird nunmehr in Patienten mit einer Erhöhung des Troponinspiegels und ohne eine solche Erhöhung eingeteilt. Letztere haben eine weit bessere Prognose als erstere. Das Risiko, innerhalb von einem Monat einen Myokardinfarkt zu erleiden oder zu sterben, beträgt bei troponin-negativen Patienten weniger als 2 Prozent, bei troponin-positiven Patienten hingegen zwischen 15 und 20 Prozent.

Tabelle 3: Klassifikation der instabilen Angina pectoris nach Braunwald 2000, zitiert nach Dietz et al. 2003

Klassifikation der instabilen AP nach Braunwald		Klinische Umstände		
		Klasse A Patienten mit einer klar definierten extra-kardialen Ursache der Verstärkung der kardialen Ischämie (sekundäre instabile AP)	Klasse B Patienten ohne extra-kardiale Ursache der Verstärkung der kardialen Ischämie (primäre instabile AP)	Klasse C Patienten mit instabiler AP innerhalb von zwei Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt (postinfarzielle instabile AP)
Schweregrad	Klasse I Neu aufgetretene, schwere oder zunehmende AP; keine Beschwerden in Ruhe	IA	IB	IC
	Klasse II Ruhe-AP im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 Stunden (subakute Ruhe-AP)	IIA	IIB	IIC
	Klasse III Ruhe-AP innerhalb der letzten 48 Stunden (akute AP)	IIIA	IIIB-Troponin neg IIIB-Troponin pos	IIIC

Der Myokardinfarkt kann sich ähnlich wie ein AP-Anfall äußern, hält aber in der Regel länger als 20 Minuten an, der Schmerz ist intensiver und häufig von Vernichtungsgefühl und Todesangst begleitet. Als Definition des Myokardinfarkts (MI), wie sie auch in den Prävalenzstudien zum MI der WHO, MONICA, verwendet wurde, war bis vor einigen Jahren allgemein anerkannt das Vorhandensein einer Kombination aus zwei von drei Kriterien: Typische klinische Symptome (z. B. Brustschmerz), Enzymanstieg und typisches EKG-Muster mit der Entwicklung von Q-Zacken. Mittels dieser Kriterien wurden nur größere Nekrosen des Myokards erfasst. Die neue Definition definiert jegliche Nekrose von Myokardzellen infolge einer Ischämie unabhängig von ihrer Größe als MI, da kein unterer Schwellenwert existiert, bei welchem die Prognose des Patienten unbeeinflusst bliebe. Mit Biomarkern und den derzeit angewandten bildgebenden Verfahren können Gewebenekrosen von weniger als einem Gramm festgestellt werden. Als akuter, sich entwickelnder oder gegenwärtiger MI gilt, wenn eines der folgenden diagnostischen Kriterien erfüllt ist:

1) Typischer Anstieg und graduelles Abfallen (Troponin) oder schnelles Ansteigen und Abfallen (CK-MB) von biochemischen Markern der myokardialen Nekrose zusammen mit wenigstens einem der folgenden Kriterien

a) ischämische Symptome

- b) Entwicklung pathologischer Q-Zacken im EKG
- c) EKG-Veränderungen, die auf eine Ischämie hinweisen (ST-Segment-Elevation oder Depression)
- d) Intervention an den Koronararterien (z.B. Angioplastie)

2) Pathologiebefund eines akuten MI

Als Kriterium für einen bekannten MI fungiert jedes der folgenden Kriterien:

- Entwicklung von neuen pathologischen Q-Zacken in einer Serie von EKG. Der Patient kann sich an frühere Symptome erinnern oder nicht erinnern. Biochemische Marker für Nekrose des Myokards können sich normalisiert haben, je nach der Länge der vergangenen Zeit seit dem Infarkt.
- Pathologiebefund eines verheilten oder heilenden MI. (Joint ESC/ACC 2000)

Der Zustand von Patienten mit instabiler AP und Troponinerhöhung ohne EKG-Veränderung wird auch als non-ST-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) bezeichnet, der MI mit ST-Elevation im EKG als ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI). Haben sich Q-Zacken im EKG entwickelt, so wird der Myokardfarkt auch als Q-Zacken-MI bzw. Q-Wellen-MI (QWMI) oder auch transmuraler Myokardinfarkt bezeichnet. Wenn sich nach einem NSTEMI oder STEMI keine Q-Zacken entwickeln, so wird dies als non-Q-Wave-MI (NQWMI) bezeichnet. Der STEMI wurde früher als akuter MI bezeichnet. Diese veränderte Definition des MI bedeutet, dass Patienten, deren Zustand früher als instabile AP diagnostiziert wurde, nun als Patienten mit kleinem MI gelten. Dies hat für die epidemiologische Erfassung des Myokardinfarkts zur Folge, dass die Inzidenz des MI, allein aufgrund der veränderten Definition steigt, während die Letalität der Erkrankung sinkt. Für klinische Studien, die entweder den MI als Einschlusskriterium oder Endpunkt verwenden, ist die Vergleichbarkeit bei verschiedenen Definitionen, insbesondere auch die Vergleichbarkeit mit früheren Studien unter Umständen nicht mehr gegeben.

Die veränderte Nomenklatur des ACS ist Tabelle 4 zu entnehmen:

Tabelle 4: Einteilung des akuten Koronarsyndroms

Neue Nomenklatur	Alte Nomenklatur
Instabile AP ohne Troponin-Erhöhung	Instabile Angina pectoris
Instabile AP mit Troponin-Erhöhung = non-ST-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI)	Enzymatischer Myokardinfarkt
ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI)	Nichttransmuraler Myokardinfarkt
	Akuter Myokardinfarkt

Nach Stierle et al. 2003

1.2.1.4. Diagnostik

Als Basisdiagnostik der KHK spielt die Anamnese mit genauer Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine bedeutende Rolle, neben der körperlichen Untersuchung werden Blutdruckmessung, 12-Kanal-Ruhe-EKG, Messung von Gewicht und Körpergröße, gegebenenfalls Röntgenaufnahmen der Brust und Laboruntersuchungen beispielsweise zum Blutzucker, Lipidstatus, Schilddrüsenhormonstatus etc. durchgeführt. Die spezielle Diagnostik kann als nichtinvasive Verfahren Belastungs-, Langzeit-EKG, Ruhe-, Stressechokardiografie, Myokardszintigrafie oder Magnetresonanztomografie umfassen.

Der Goldstandard aber wegen der Invasivität und den damit verbunden Risiken erst sekundär anzuwendende diagnostische Schritt ist die Koronarangiografie. Limitationen der Angiografie sind, dass sie kein verlässlicher Indikator für die funktionelle Bedeutung einer Stenose ist und keine Thromben entdeckt, ebenso wenig lässt sich angiografisch entscheiden, welche Plaques zu einem akuten Koronarereignis führen und welche nicht. So können Plaques mit einer hohen Rupturneigung „angiografisch insignifikant“ sein, d.h. der Gefäßdurchmesser ist weniger als 75 Prozent (beim Hauptstamm weniger als 50 Prozent) verengt, und „signifikante Plaques“ (Stenose > 75 Prozent) müssen keine hohe Rupturwahrscheinlichkeit haben. Da in der Regel deutlich mehr angiografisch insignifikante, als signifikante Plaques vorhanden sind, ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Ruptur bei einer insignifikanten Plaque erfolgt, höher. Trotz dieser Limitationen stellen Ausmaß und Schwere der KHK und Dysfunktion des linken Ventrikels, die angiografisch festgestellt werden, die aussagekräftigsten klinischen Prädiktoren der langfristigen Ergebnisse dar. Zur Beurteilung der globalen Ruhefunktion der linksventrikulären Kammer wird die Auswurf-, auch Ejektionsfraktion (EF) genannt, herangezogen. Dabei handelt es sich um das Verhältnis zwischen Schlagvolumen (Blutvolumen bei Systole) und enddiastolischem Volumen, siehe Tabelle 5 (Hombach 2001).

Tabelle 5: Einteilung der linksventrikulären Dysfunktion

LV-Dysfunktion	EF
keine	> 0,6
mild	0,5 – 0,6
mäßig	0,35 – 0,5
hochgradig	< 0,35

Nach den Leitlinien der ACC/AHA zur Koronarangiografie (Scanlon et al. 1999), die von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in den Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der KHK übernommen wurden, liegt ein hoher Evidenzgrad zur Indikation zur Koro-

narangiografie beispielsweise bei Patienten mit stabiler AP der CCS Klasse III und IV oder Patienten mit ACS vor, desweiteren bei Patienten mit Hochrisikomerkmale bei der nicht-invasiven Vortestung, unabhängig von der Schwere der AP und bei Patienten mit Hochrisikomerkmale und typischen Beschwerden trotz einer antiangiösen Therapie. Patienten mit Hochrisikomerkmale sind definiert als Patienten mit einem zukünftigen Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, MI) von mehr als 20%. Das Risiko kann anhand eines der gängigen Risikoscores wie PROCAM oder SCORE errechnet werden. Keine Indikation zur Koronarangiografie liegt beispielsweise nach Intervention (Bypassoperation oder Perkutaner Koronarintervention) ohne wieder auftretende AP oder andere Ischämienachweise oder Zusatzindikationen, bei fehlender Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie oder bei fehlender therapeutischen Konsequenz vor.

Anhand der Koronarangiografie werden Stenosen ihrer Morphologie entsprechend nach Ambrose (konzentrisch, exzentrisch Typ I und II, multipel irregulär) oder nach der Klassifikation der American Heart Association eingeteilt. Letztere teilt ein in die Typen A, B1, B2 und C in Abhängigkeit von der Ausprägung zehn verschiedener Kriterien (Länge der Stenose, Form, Winkel zur Gefäßwand, Schlängelung, Verkalkung, Okklusion, Ostiumstenose, Bifurkationsstenose, Thrombus, Bypassgefäß) [Ambrose et al. 1985; ACC/AHA 1993, Hombach 2000 Kapitel 6 S.101]. Tabelle 6 gibt die Typisierung von Stenosen nach ACC/AHA 1993 wieder.

Tabelle 6: Klassifizierung von Koronarstenosen nach ACC/AHA 1993

Typ-A-Läsionen	Typ-B-Läsionen	Typ-C-Läsionen
Kurze Stenose (<10 mm)	Tubuläre Stenose (10-20 mm)	Diffuse und langstreckige Stenose > 20 mm
Konzentrisch	exzentrisch	
Leichter Zugang	Mäßige Schlängelung des proximalen Gefäßabschnitts	Starke Schlängelung
Nichtanguliertes Segment < 45 Grad	Mäßig angulierter Gefäßabschnitt 45-90 Grad	Stark angulierter Gefäßabschnitt > 90 Grad
Glatte Oberflächenkontur	Unregelmäßige Oberflächenkontur	
Keine oder wenig Kalzifikation	Mäßige bis schwere Kalzifikation	
Nicht total okklusiv	Totalverschluss < 3 Monate alt	Totalverschluss > 3 Monate alt
Keine ostiale Lokalisation der Stenose	Ostiale Stenose	
Keine Bifurkationsstenose	Bifurkationsstenose	
Kein Thrombus	Wenig thrombotisches Material	
		Degenerativ veränderter Venengraft

Die Typ-B-Läsionen werden je nachdem, ob ein Kriterium oder mehr als ein Kriterium aus der Liste für B-Läsionen zutrifft in Typ-B1 und Typ-B2 unterschieden. Die Prognose für den Erfolg einer Perkutanen Koronarintervention (PCI) verschlechtert sich von A nach C.

Für die Risikoabschätzung ist die anatomische Lokalisation der Stenose und das Ausmaß der Stenosierung von Bedeutung. Die linke Koronararterie (LCA) hat zwei Hauptäste, den Ramus interventricularis anterior (RIVA oder auch LAD für left anterior descending) und den Ramus circumflexus (RCX). Die rechte Koronararterie (RCA) hat nur einen Hauptast. Je nachdem wie viele dieser drei Hauptäste durch ein oder mehrere Stenosen (Durchmesserverengung von mehr als 50 Prozent) betroffen sind, spricht man von Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankungen. (Mörl et al. 1995). Der Abschnitt der linken Koronararterie zwischen Aorta und der Verzweigung der LCA in die zwei Hauptäste wird als Hauptstamm bezeichnet. Aufgrund der hämodynamischen Bedeutung des Hauptstamms wird eine Einengung von mehr als 50 Prozent des Durchmessers als kritisch angesehen. Für ausschließlich medikamentös behandelte KHK-Patienten aus dem CASS-Register hatten beispielsweise Patienten mit Eingefäßerkrankung mit 75-prozentiger Stenose eine Fünfjahresüberlebensrate von 93 Prozent, während Patienten mit Dreigefäßerkrankung und einer 95-prozentigen Stenose der proximalen LAD eine Fünfjahresüberlebensrate von 59 Prozent hatten (Emond et al. 1994).

Die Koronarperfusion, die die Durchlässigkeit eines Gefäßes angibt, wird in vier Klassen eingeteilt, um eine semiquantitative Abschätzung (DGK-Leitlinie Interventionelle Koronarthherapie 1999) zu erreichen. Zur Klassifizierung wird die Graduierung aus der TIMI-Studie (thrombolysis in myocardial infarction) verwendet, die auf dem Kontrastmitteldurchfluss bei der Angiografie beruht (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Koronarperfusion nach TIMI-Klassifikation (Chesebro et al. 1987)

Klasse	Beschreibung der Perfusion
TIMI 0	Verschluss mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßteil
TIMI I	Verschluss mit Darstellung von wenigen Teilen des distalen Gefäßabschnittes
TIMI II	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels
TIMI III	Normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels

Für weitergehende Fragestellungen können zur Angiografie spezielle Untersuchungsmethoden wie die intravaskuläre Ultraschallbildgebung (IVUS), oder intrakoronare Druck- und Flussgeschwindigkeitsmessung hinzukommen.

1.2.1.5. Therapie

Der folgende Text basiert überwiegend auf mehreren Leitlinien zu Diagnostik und Therapie der KHK US-amerikanischer (ACC/AHA) und deutscher fachärztlicher Gesellschaften [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)].

Therapieziele sind neben der Reduktion der Sterblichkeit, die Verminderung der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere die Vermeidung von Herzinfarkten und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von AP-Beschwerden und der Erhalt der Belastungsfähigkeit. Die Therapie der KHK hat drei Ansatzpunkte:

- die Beeinflussung von Risikofaktoren
- die Vermeidung von Myokardischämien durch Verhaltensänderungen und medikamentöse Maßnahmen
- die Verbesserung der myokardialen Perfusion durch invasive Therapie

1.2.1.5.1. Sekundärprävention

Eine konsequente Umsetzung sekundärpräventiver Maßnahmen verbessert die Prognose und Leistungsfähigkeit aller KHK-Patienten. An Genese und Progression der KHK sind in erheblichem Ausmaß Risikofaktoren beteiligt, die zum Großteil durch Veränderungen des Lebensstils und durch Medikamentengabe positiv beeinflusst werden können (siehe Tabelle 1). Dementsprechend hat der Patient durch Umstellung seines Lebensstils, sachgerechten Umgang mit Medikamenten und richtigem Laienverhalten bei drohenden oder akuten Komplikationen (Verdacht auf Herzinfarkt) die Möglichkeit selbst aktiv den weiteren Verlauf seiner Erkrankung zu beeinflussen (Dietz et al. 2003). Beim Risikomanagement sollte das Schwergewicht auf die Risikofaktoren gelegt werden, die das größte Potenzial zur Risikoreduktion haben oder die am wahrscheinlichsten positiv zu beeinflussen sind. Die Empfehlungen zum Management von Risikofaktoren basieren auf klinischen Studien und Beobachtungsstudien. Entsprechend der Evidenz sowohl des ursächlichen Einflusses auf die KHK als auch des Einflusses einer Modifikation des Risikofaktors auf klinische KHK-Ereignisse nahm die 27th Bethesda Conference eine Kategorisierung der KHK-Risikofaktoren vor, die in der Aktualisierung der ACC/AHA

Praxisleitlinien von 2002 zur Behandlung von Patienten mit stabiler AP (Gibbons et al. 2003) übernommen und entsprechend des jüngsten Forschungsstandes auf die verschiedenen Risikofaktoren angewendet wurde (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Kategorien für Risikofaktoren bei der Risikomodifizierung (erstellt nach ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Stable Angina)

Risikofaktorenkategorie		der Kategorie zugeordnete Risikofaktoren
I	Risikofaktoren, die klar mit einer Zunahme des Risikos für KHK assoziiert sind und für die durch Interventionen eine Reduktion koronarer Krankheitsereignisse gezeigt werden konnte	Rauchen LDL-Cholesterin-Blutspiegel Bluthochdruck (Hypertrophie des linken Ventrikels) Thrombogenetische Faktoren (Fibrinogenspiegel)
II	Risikofaktoren, die klar mit einer Zunahme des Risikos für KHK assoziiert sind und für die durch Interventionen eine Reduktion koronarer Krankheitsereignisse wahrscheinlich sind	Diabetes mellitus Triglyzerid-Spiegel Adipositas (BMI ≥ 30) Körperliches Training
III	Risikofaktoren, die klar mit einer Zunahme des Risikos für KHK assoziiert sind und für die durch Interventionen eine Reduktion koronarer Krankheitsereignisse möglich sein könnte	Psychosoziale Faktoren (Typ-A-Persönlichkeit, Stress, Depression, Feindseligkeit, Ängstlichkeit, psychosoziale Unterstützung) Lipoprotein(a)-Blutspiegel Homocystein-Blutspiegel Alkoholkonsum
IV	Risikofaktoren, die mit einer Zunahme des KHK-Risikos assoziiert sind, die aber nicht modifiziert werden können oder deren Modifikation wahrscheinlich nicht die Inzidenz der koronaren Krankheitsereignisse verändern würde	Alter, Geschlecht, Familiengeschichte mit KHK (Vater mit MI vor 55. Lebensjahr oder Mutter vor 65. Lebensjahr)

Außerdem konnte für eine Reihe von vorgeschlagenen Therapien zur Risikofaktorenmodifikation kein Effekt zur Risikoreduktion koronarer Ereignisse festgestellt werden: Diät mit Knoblauch und Fischöl zur Normalisierung von HDL- und LDL-Cholesterin, die Supplementation mit antioxidativen Vitaminen (Vitamin A oder/und Vitamin C, Vitamin E), die Hormonersatztherapie für Frauen nach der Menopause, Chelattherapie (Gibbons et al. 2003).

Die Empfehlungen verschiedener medizinischer Fachgesellschaften zur Sekundärprävention konzentrieren sich dementsprechend alle auf die Risikofaktoren der Klassen I und II. Hier werden die jüngsten Empfehlungen der „ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Stable Angina“ und der Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Dietz et al. 2003) herangezogen. Die Empfehlungen weichen teilweise bei der Festlegung der zu erreichenden Zielwerte leicht voneinander ab (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ziele und Empfehlungen für Interventionen zur Sekundärprävention (ACC/AHA 2002, DGK 2003)

Ziele	Interventionen und Empfehlungen
Rauchen: Beendigung	Eindringliche Empfehlung zur Beendigung des Rauchens, Vermeidung von Passivrauchen, Beratung auch über pharmakologische Therapien und Verhaltensprogramme
Blutdruckkontrolle: ACC/AHA: <140/90 mmHg oder <130/85 mmHg bei Herz- oder Niereninsuffizienz <130/80 mmHg bei Diabetikern DGK: <130/85 mmHg <120/80 mmHg bei Herz- oder Niereninsuffizienz oder Diabetes	Lebensstiländerungen (Gewichtskontrolle, körperliches Ausdauertraining, Begrenzung des Alkoholkonsums, Reduktion der Kochsalzzufuhr, Schwerpunkt der Ernährung auf Obst, Gemüse, Molkereiprodukte mit niedrigem Fettgehalt) Zusätzlich medikamentöse Therapie angepasst an jeweilige Situation beim Patienten (z.B. Beta-Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Kalziumantagonisten etc.)
Fettstoffwechsel LDL-Cholesterin<100mg/dl HDL-Cholesterin>40mg/dl ACC/AHA: Triglyzeride<150mg/dl DGK: Triglyzeride<200mg/dl	Anpassung der Ernährung (Mittelmeerkost mit geringem Anteil an tierischen Fetten, viel frischem Gemüse, Salaten, Obst, Verwendung pflanzlicher Öle, zwei Fischmahlzeiten pro Woche), Gewichtsreduktion, regelmäßiges körperliches Training. Bei allen Patienten oberhalb von 100mg/dl LDL-Cholesterin zusätzlich medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung (Statine)
Körperliche Aktivität ACC/AHA: Minimum 30 min 3-4mal pro Woche Optimum täglich DGK: 15-60 min 3-7mal pro Woche bei 40-60% der max. Leistungsfähigkeit ischämiefrei	Aerobes Training wie Walking, Jogging, Fahrradfahren, zusätzlich Umstellung des Lebensstils mit vermehrten körperlichen Aktivitäten: Haus- und Gartenarbeit, Spaziergänge in Arbeitspausen etc. Individuell angepasste Trainingsprogramme in Rehabilitation
Gewicht: ACC/AHA: BMI 18,5-24,9 kg/m ² DGK: Intervention ab BMI>27 kg/ m ²	ACC/AHA: wenn BMI≥25 dann Reduktion des Taillenumfangs bei Männern ≤40 inches (=103 cm), bei Frauen ≤35 inches (=88 cm) DGK: bei BMI 27-35 Gewicht innerhalb von 6 Monaten um 5-10% reduzieren, bei BMI>35 Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um mehr als 10% reduzieren
Diabetes: ACC/AHA: HbA1c < 7% DGK: HbA1c < 6,5%	Normoglykämische Blutzuckereinstellung, Behandlung anderer Risiken. DGK: Blutdruck<120/80 mmHg, Senkung der Blutfette LDL: <100mg/dl Triglyzeride <150 mg/dl, Gewichtsreduktion Ziel BMI 20-25)
Thrombozytenaggregation	Fortlaufende Behandlung mit Aspirin 75-325 mg pro Tag. Bei Kontraindikation von Aspirin Clopidogrel
ACE-Hemmer	ACC/AHA: alle Patienten Post-MI und Hochrisikopatienten mit stabilem Zustand fortlaufend Bei allen Patienten mit KHK oder anderen Patienten als permanente Therapie in Erwägung ziehen, wenn nicht kontraindiziert. Zur Blutdruckkontrolle und Management anderer Symptome bei allen Patienten einsetzen falls nötig DGK: keine genaue Indikation angegeben
β-Blocker	Für alle Post-MI und akute Patienten mindestens 6 Monate bei Beachtung der Kontraindikationen. Zur Behandlung von Angina, Herzrhythmus oder Blutdruck für alle Patienten

Bei der Überarbeitung der Empfehlungen zur Sekundärprävention der ACC/AHA-Leitlinien zur Behandlung der stabilen Angina (Gibbons et al. 2003) wurden gegenüber der früheren Empfehlung v. a. verstärkte Maßnahmen zur Normalisierung der Blutfettwerte auch bei Patientengruppen mit LDL-Cholesterin zwischen 100 und 130 mg/dl und insgesamt aufgrund neuer Studiendaten auch ein verstärkter Einsatz von ACE-Hemmern bei allen KHK-Patienten empfohlen, insbesondere bei allen Diabetikern oder bei Patienten mit einer Dysfunktion des linken Ventrikels. Explizit ausgeschlossen als sinnvolle Sekundärpräventionsmaßnahmen gegenüber der früheren Version der Leitlinien wurden die Hormonersatztherapie für Frauen nach der Menopause und die Supplementation mit den Vitaminen C und E.

1.2.1.5.2. Stabile Angina pectoris

Die Behandlung der stabilen Angina hat zwei Hauptziele: 1. Lebensverlängerung durch Verhinderung eines MI und des Herztodes 2. Erhöhung der Lebensqualität durch Reduktion der Anginasymptome und des Auftretens von Ischämien. Wenn verschiedene Behandlungsstrategien zur Auswahl stehen und mit unterschiedlicher Lebenserwartung verbunden sind, dann wird in der Regel, die mit der höheren Lebenserwartung empfohlen, beispielsweise eine Bypassoperation für Patienten mit KHK des linken Hauptstamms. Bei vielen Patienten mit leichter Angina, Eingefäßerkrankung und normaler LV-Funktion kommen jedoch medikamentöse Therapie, koronare Angioplastie und koronare Bypassoperation als Therapieoptionen in Frage. Die Therapiewahl hängt häufig vom klinischen Ansprechen auf die initiale medikamentöse Behandlung ab, jedoch auch von Präferenzen des Patienten.

Die **medikamentöse Therapie** lässt sich einteilen, in Medikamente, die primär der Prävention des MI und des Todes dienen und solche, die primär antianginal und antiischämisch wirken. Zu ersteren zählen, Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Aspirin), Lipidsenker, ACE-Inhibitoren, die vasodilatorische, antiaggregative, antiproliferative und antithrombotische Effekte ausüben. Zu letzteren zählen β -Blocker, die die Herzfrequenz, die Kontraktilität und den arteriellen Druck reduzieren und so den Sauerstoffbedarf des Myokards herabsetzen, Kalziumantagonisten, die den Widerstand der Koronargefäße reduzieren und den koronaren Blutstrom erhöhen und Nitroglyzerin und Nitrate, die vasodilatorisch wirken und gleichzeitig den Sauerstoffbedarf des Myokards senken und die Myokardperfusion erhöhen. Hauptproblem beim langfristigen Gebrauch von Nitroglyzerin und Nitraten ist die Entwicklung einer Nitrattoleranz. Auch bei den anderen antianginösen Medikamenten können Nebenwirkungen wie beispielsweise

Müdigkeit, Kopfschmerzen, Impotenz, zu niedriger Blutdruck etc. auftreten. Aufgrund der Variation der Symptomkomplexe bei den Patienten und der spezifischen Wahrnehmung, Erwartung und Präferenzen der Patienten ist eine allgemeingültige Definition des Behandlungserfolgs bei der stabilen Angina nicht möglich, jedoch laut der Leitlinien der ACC/AHA zur Behandlung der stabilen Angina (Gibbons et al. 2003) sollte eine vollständige oder nahezu vollständige Elimination des anginalen Brustschmerzes erfolgen, eine Rückkehr zu normalen Aktivitäten stattfinden und eine funktionelle Kapazität zu einer Angina der CCS Klasse I erreicht werden bei gleichzeitig minimalen Nebenwirkungen durch die Therapie.

Die **Revaskularisationstherapie** zielt darauf, die myokardiale Perfusion wiederherzustellen. Dies kann entweder durch einen Eingriff an den nativen Koronargefäßen durch perkutanen Zugang über Arm- oder Bein Gefäße mittels eines Katheters (PCI) oder durch Überbrückung stenosierter oder verschlossener Gefäßsegmente durch eine koronare Bypassoperation erreicht werden. Grundsätzlich sollte sowohl für PCI als auch mittels koronarer Bypassoperation eine komplette Revaskularisation ischämischer Areale angestrebt werden (Dietz et al. 2003). Unter PCI werden hier wie in den zugrunde gelegten Leitlinien der ACC/AHA zur PCI, 2001 (Smith et al. 2001) neben der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA, Ballondilatation) auch weitere Techniken, die die Verengung der Koronararterien beseitigen oder verringern wie Stenting (Einbringen eines Metallimplantates in die Koronararterien), Atherektomie und Laserangioplastie eingeschlossen.

Für die Indikationsstellung und die Revaskularisationsstrategie sind folgende Faktoren richtungsweisend:

- Anginastatus nach CCS-Klassifikation
- Myokardischämie (Belastungsstufe, Größe des gefährdeten Myokardareals)
- Begleiterkrankungen und operatives Risiko
- Koronarangiographischer Befund
- Ventrikelfunktion

Eine detaillierte Angabe der Indikationen für PCI und Bypassoperation ist im Abschnitt zum Stand der Technologie zu finden. Zusammenfassend sei hier gesagt, dass Indikation zur Revaskularisation bei Hauptstammstenose, bei koronarer Dreigefäßerkrankung und bei koronaren Ein- und Zweigefäßerkrankungen mit Beteiligung der proximalen LAD

besteht, außerdem bei signifikanten Koronarstenosen jeglicher Lokalisation, wenn der Patient trotz optimaler Therapie symptomatisch ist oder ein Ischämienachweis für ein bedeutsames Perfusionsareal vorliegt (Dietz et al. 2003). Bei Patienten mit weniger schwer ausgeprägter KHK ist die medikamentöse Therapie jedoch ebenfalls eine geeignete Therapieoption.

Randomisierte klinische Studien mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu Revaskularisationstherapien sind nicht zahlreich und weisen zum Großteil das Problem auf, dass die verglichenen Therapieregime insbesondere beim Vergleich Bypasschirurgie mit Medikamenten überholt sind und zudem mittlerweile verbesserte bildgebende Verfahren eine bessere Selektion geeigneter Patienten für die verschiedenen Therapieoptionen ermöglichen und deshalb die Ergebnisse dieser frühen Studien nur bedingt übertragbar sind. Im Vergleich der medikamentösen Therapie zur Bypasschirurgie hatte sich ergeben, dass bei Patienten mit niedrigem Risiko, d. h. für Patienten ohne proximale LAD-Stenose, nur Patienten mit Dreigefäßerkrankung hinsichtlich der 10-Jahres-Mortalität von einer Bypassoperation profitierten, während Patienten mit Drei-, Zwei- oder Eingefäßerkrankung, die eine Stenose der proximalen LAD aufwiesen hinsichtlich der Überlebensrate profitierten (Gibbons et al. 2003). Drei randomisierte Studien zum Vergleich von PTCA mit medikamentöser Therapie ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Der Follow-up-Zeitraum betrug maximal drei Jahre. Zum einen hatten Patienten mit Eingefäßerkrankung und stabiler Angina bei PTCA eine bessere Kontrolle über ihre Anginasymptome, hinsichtlich Mortalität und MI bestanden keine Unterschiede. Patienten mit Zweigefäßerkrankung hingegen hatten keinen Vorteil hinsichtlich der Anginakontrolle (ACME-Trial). In einer anderen Studie mit asymptomatischen Patienten, die aber zum Großteil Mehrgefäßerkrankungen auch unter Beteiligung der proximalen LAD hatten, ergab sich eine bessere Kontrolle der Ischämiesymptome nach PTCA, diese war aber mit höherer Mortalität und einem höheren Anteil an periprozeduralen MI assoziiert (RITA-2). Im AVERT-Trial mit Patienten mit CCS I- und II-Angina und normaler LV-Funktion erwies sich eine aggressive lipidsenkende medikamentöse Therapie nach 18 Monaten bei der Reduktion der Ischämieereignisse als genauso wirksam wie PTCA (ACC/AHA-Guidelines PCI, Smith et al. 2001). In einer Metaanalyse, die 11 randomisierte Studien mit insgesamt 2950 Patienten mit stabiler Angina ohne akute Koronarsyndrome in beiden Armen (medikamentöse Therapie vs. PCI mit und ohne Stenting) einschloss, ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Mortalität oder Myokardinfarkten oder erneuten Revaskularisationen im Follow-up feststellen. Nur für Studien, die Patienten mit Myokardinfarkt in der jüngeren Vergangenheit untersuchten, konnte ein Vorteil der PCI gegenüber

der medikamentösen Therapie mit einem relativen Risiko von 0,40 (95%-KI: 0,17-0,95) nachgewiesen werden (Katritsis et al. 2005).

1.2.1.5.3. Akutes Koronarsyndrom

Der Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ hat sich als Arbeitsterminus für jede Art von Konstellationen klinischer Symptome entwickelt, die auf eine akute Myokardischämie hindeuten. Bei allen Patienten mit lang anhaltenden (>20 Minuten) Ruhe-AP-beschwerden ist ein akutes Koronarsyndrom wahrscheinlich und der Patient wird in eine Klinik eingewiesen. Innerhalb von 10 Minuten sollte ein 12-Kanal-EKG abgeleitet werden und eine Blutprobe zur Troponinbestimmung zur Risikostratifizierung zwischen STEMI, der innerhalb der ersten 12 Stunden nach Schmerzbeginn einer sofortigen Reperfusionstherapie zugeführt werden muss, um möglichst große Anteile des Myokards vital zu erhalten und Patienten mit instabiler Angina oder NSTEMI, bei welchen noch zeitlicher Spielraum besteht für eine längere stationäre Diagnostik- und Therapiephase, in deren Verlauf über eine invasive Diagnostik und gegebenenfalls Revaskularisationstherapie entschieden werden kann. Der NSTEMI unterscheidet sich diagnostisch von der instabilen Angina nur durch den zusätzlichen Anstieg eines kardialen Nekrosemarkers (Troponin, CK-MB) im Blut und spiegelt damit einen höheren Schweregrad der Ischämie wider.

Beim STEMI werden als Routinemaßnahmen Sauerstoffgabe per Nasensonde, die Gabe von Nitroglyzerin und eines Schmerzmittels falls der Patient nicht schmerzfrei ist und ein kontinuierliches EKG-Monitoring durchgeführt. Desweiteren werden als antithrombotische und antikoagulatorische Therapie Aspirin, Heparin und gegebenenfalls auch GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Hochrisikopatienten und falls PCI geplant) eingesetzt. Als antiischämische Therapie, die den Sauerstoffbedarf des Myokards senkt und die Sauerstoffversorgung steigert werden β -Blocker, ACE-Hemmer, gegebenenfalls Kalziumantagonisten eingesetzt. Wichtigstes Ziel ist eine möglichst schnelle Reperfusionstherapie unter maximaler Pharmakotherapie und kontinuierlicher Patientenüberwachung. Der Beginn der Reperfusionstherapie sollte innerhalb von 30 Minuten nach Klinikaufnahme stattfinden. Für die Wahl der Therapie entscheidend ist der Zeitfaktor, die Vertrautheit des Arztes mit der Reperfusionstherapie und die Sicherheit des Patienten (Stierle et al. 2003). Die direkte mechanische Reperfusion mittels PCI hat sich als der medikamentösen Thrombolysetherapie mittels rekombinanten Gewebs-Plasminogenaktivator, Streptokinase oder anderer Fibrinolytika überlegen erwiesen, was die kombinierten Ereignisse von Tod, erneutem MI und Schlaganfall betrifft. Der Anteil dieser kombinierten Ereignisrate ist bei der Thrombolyse auch stärker vom Zeitpunkt der Behandlung nach Auftreten der ersten Sym-

ptome abhängig. Je später die Thrombolyse erfolgt, desto höher die Ereignisrate: 5,4% nach 0-2 Stunden 14,6% nach mehr als 4 Stunden. Die entsprechenden Werte bei PCI betrugen 5,4% und 6,7% (Topol 2003). Da für die Reperfusion durch PCI ein erfahrenes, sofort einsatzfähiges Katheterteam in einem PCI-Zentrum zur Verfügung stehen muss, die Lysetherapie hingegen flächendeckend schnell durchführbar ist, ist der Aspekt der verfügbaren Versorgungsstruktur mitentscheidend. Laut DGK-Leitlinie ist eine PCI vorzuziehen, wenn eine Lysetherapie nicht innerhalb der ersten drei Stunden nach Beginn der Brustschmerzen durchgeführt wurde (siehe Indikationen 1.2.2.1).

Beim NSTEMI und der instabilen Angina werden die gleichen allgemeinen Therapiemaßnahmen und die gleiche Pharmakotherapie angewandt wie beim STEMI. Danach findet jedoch eine erneute Risikostratifizierung hinsichtlich einer invasiven Koronardiagnostik und der weiteren Therapie statt (konservativ, PCI, Bypass-OP), wobei aber bei Patienten mit NSTEMI und instabiler Angina keine Lysetherapie durchgeführt wird, da sie sich als nicht wirksam erwiesen hat (Braunwald et al. 2002). Für die instabile Angina und NSTEMI haben sich zwei alternative Behandlungsstrategien entwickelt, die als früh konservative bzw. früh invasive Strategie bezeichnet werden: Bei der früh konservativen Strategie bleibt die Angiografie Patienten mit einem Nachweis für das Auftreten einer erneuten Ischämie (Angina oder Veränderungen des ST-Segments im Ruhe-EKG) oder einem stark positivem Belastungstest trotz maximaler medikamentöser Therapie vorbehalten. Bei der früh invasiven Strategie erhalten alle Patienten, die keine Kontraindikation für eine koronare Revaskularisation aufweisen, routinemäßig eine Angiografie und werden falls möglich dabei sofort revaskularisiert. Die Klasse-I-Empfehlungen der ACC/AHA Guidelines (siehe Tabelle 11) diesbezüglich lauten, dass bei Hochrisikopatienten eine früh invasive Strategie anzuwenden ist und bei allen anderen stationären Patienten wahlweise eine der beiden Strategien angewendet werden kann (Evidenzlevel B). Eine Ausnahme stellen Patienten mit einer Kontraindikation für Revaskularisation dar. Die Klasse-IIa-Empfehlung ordnet auch Patienten, bei denen trotz Therapie ein wiederholtes Auftreten von ACS zu beobachten ist, der früh invasiven Therapie zu, auch wenn es sich nicht um Hochrisikopatienten handelt und kein Nachweis einer bestehenden Ischämie besteht (Evidenzlevel C). Die Klasse-III-Empfehlung (nichtwirksame oder schädliche Maßnahmen) umfasst die Durchführung von Koronarangiografien bei Patienten mit schwerer Komorbidität, bei denen der Nutzen im Verhältnis zum Risiko nicht gewahrt ist, bei Patienten mit Brustschmerzen, die wahrscheinlich nicht auf einem ACS beruhen und bei Patienten, die unabhängig vom Angiografieergebnis mit einer Revaskularisation nicht einverstanden sind. Durch die Verfügbarkeit von Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren, die als medikamentöse Begleittherapie die Ergebnisse einer PCI verbessern, hat bei den Vertretern der früh invasi-

ven Therapie eine Differenzierung zwischen Vertretern, einer sofortigen Angiografie und Vertretern einer Angiografie erst nach 12-48 Stunden nach intensiver antithrombotischer und antiischämischer medikamentöser Therapie stattgefunden. Letztere gehen davon aus, dass eine medikamentöse Stabilisierung vor der Angiografie vorteilhaft sei. Die Datenlage erlaubt noch keine Beurteilung.

1.2.1.5.4. Rehabilitation

Laut WHO-Definition, die von der DGK übernommen wurde, ist die kardiologische Rehabilitation der Prozess, bei dem herzkranken Patienten mit Hilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit, sowie die soziale Integration wieder zu erlangen und langfristig aufrecht zu erhalten (Dietz et al. 2003). Die Rehabilitation wird in drei Phasen eingeteilt: Die Frühmobilisation des Patienten im Krankenhaus (Phase I), die Rehabilitation, die ambulant oder stationär unmittelbar nach Abschluss der stationären Akutbehandlung erfolgen soll und je nach Kostenträger entweder als Anschlussheilbehandlung AHB (Rentenversicherung) oder Anschlussrehabilitation AR (Krankenkasse) bezeichnet wird (Phase II) und die lebenslange Nachsorge und Betreuung am Wohnort in der Regel von niedergelassenen Ärzten gegebenenfalls in Verbindung mit ambulanten Herzgruppen (Phase III).

Phase I findet im Akutkrankenhaus statt, besteht aus Frühmobilisation (siehe Tabelle 10), Erfassung der KHK-Risikofaktoren und Beginn des Gesundheitstrainings und dauert nach Myokardinfarkt ca 2-3 Wochen und bei unkomplizierter koronarer Bypass-OP 5-12 Tage (Stierle et al. 2003).

Tabelle 10: Frühmobilisation nach Empfehlungen der DGPR zitiert nach Stierle et al. 2003

Patienten nach AMI unkomplizierter Verlauf	
1. Woche	Atemgymnastik, passive Bewegungsübungen, Bettkantengymnastik, ab 3. Tag Gehen im Zimmer
2. Woche	Mobilisation auf Stationsebene, Treppensteigen (1 Etage) mit Bewegungstherapeuten, selbstständiges Waschen und Essen
Ab 3. Woche	Phase II: Rehazentrum
Patienten nach Herz-OP mit unkompliziertem Verlauf	
1. u. 2. Tag	Atemgymnastik, passive Bewegungsübungen (Intensivstation)
3.-4. Tag	Bettkantengymnastik, Aufstehen zum Waschen, Stuhlgang, Essen (Normalstation)
5.-7. Tag	Mobilisation auf Stationsebene, mehrmals täglich Gänge von 5-10 Min Dauer mit Bewegungstherapeuten, unter Puls und Blutdruckkontrolle
Ab 7. Tag	Phase II: Rehazentrum

Ein multidisziplinäres Rehabilitationsprogramm (Phase II) verbessert bei STEMI und nach Bypassoperation die Letalität und zusätzlich die kardiovaskuläre Risikokonstellation, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität. Für Patienten nach NSTEMI und nach PCI ist die Wirkung einer multidisziplinären Rehabilitation nicht hinreichend untersucht. Nach PCI profitieren die Patienten am ehesten in Bezug auf Lebensstiländerungen, körperliche Leistungsfähigkeit und berufliche Wiedereingliederung. Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird von der DGK für folgende Indikationsgruppen empfohlen:

- nach akutem STEMI
- nach koronarer Bypassoperation
- in ausgewählten Fällen nach NSTEMI und elektiver PCI (z. B. bei ausgeprägtem Risikoprofil, besonderem Schulungsbedarf, Compliance-Problemen)

Das multidisziplinäre Rehabilitationsprogramm der Phase II findet in der Regel in speziellen Rehakliniken statt und dauert 3-4 Wochen. Ambulante Rehabilitationsmöglichkeiten bestehen bisher nur in wenigen Ballungszentren und dienen der Anschlussbehandlung bei leichteren Verläufen oder bei speziellen Indikationen z. B. Zustand nach risikoreicher oder komplikationsträchtiger PCI (Stierle et al. 2003). Die Aufgaben des Rehabilitationsprogramms umfassen vier Bereiche: den somatischen Bereich, die Patientenschulung, den psychischen und sozialmedizinischen Bereich.

Zu den Aufgaben des somatischen Bereichs gehören die medizinische Überwachung, Betreuung und Mobilisierung des Patienten, die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention. Die Patientenschulung kann durch individuelle Aufklärung, Beratung und Schulung Einstel-

lung, Wissen und Motivation des Patienten und damit deren Compliance verbessern. Entsprechende Programme sollten folgende Schulungsinhalte zur Verfügung stellen: Hilfe bei Krankheitsverarbeitung und Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei therapeutischen Maßnahmen, Prävention, Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren, individuell angepasstes körperliches Training, verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für Raucher und Übergewichtige, Stressbewältigung und Entspannungstraining, spezielle Schulungen nach individueller Indikation (z. B. Blutzuckerselbstkontrolle), Einbeziehung von Angehörigen unter Berücksichtigung der speziellen Problematik. Nach kardiovaskulären Ereignissen sind psychische Störungen, insbesondere Depressionen und Angst häufig und beeinflussen die Prognose des Patienten mit KHK ungünstig. Zu Beginn einer Rehamaßnahme soll deshalb ein validiertes psychologisches/psychiatrisches Screening stattfinden und psychologische und psychoedukative Maßnahmen sollen in das Rehaprogramm integriert werden. Bei schweren oder lang andauernden Depressionen wird eine medikamentöse Therapie unter Hinzuziehung eines Fachpsychiaters als erforderlich erachtet. Im sozialmedizinischen Bereich soll eine bedarfsgerechte, individuelle Beratung und Unterstützung bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen. Die berufliche Wiedereingliederung nach Myokardinfarkt oder Bypassoperation ist unzureichend, geeignete Rehabilitationsprogramme können dies verbessern (Dietz et al. 2003).

1.2.1.6. Prognose

Der plötzliche Herztod, bei dem ein unerwarteter Tod kardialer Genese innerhalb von einer Stunde nach Auftreten der ersten Symptome eintritt, ist bei ca. einem Drittel der KHK-Patienten die Erstmanifestation der Erkrankung, bei mindestens genauso vielen der Infarkt, der in ca. 10 Prozent tödlich verläuft. 50 Prozent aller Todesfälle durch KHK beruhen auf plötzlichem Herztod, 80 Prozent aller Fälle von plötzlichem Herztod sind umgekehrt auf eine KHK zurückzuführen (Stierle et al. 2003).

Obwohl der spezifische Ansatz für eine Risikostratifizierung je nach Phase der KHK (asymptomatisch, stabile AP, fortschreitende AP, instabile AP oder MI) verschieden sein kann, so gibt es einige allgemeine Konzepte, die sich auf alle Krankheitsstadien anwenden lassen. Gewöhnlich hängt das Mortalitätsrisiko des Patienten von vier Charakteristika ab: Der stärkste Prädiktor ist die Funktion des linken Ventrikels, ein zweites Charakteristikum ist das Ausmaß und die Schwere der Arteriosklerose der Koronargefäße. Die Anzahl der betroffenen Gefäße ist das meist verwendete Maß. Drittes Charakteristikum sind Hinweise auf eine gegenwärtig stattgefundene Plaqueruptur, die das kurzfristige Risiko für

einen kardialen Tod oder einen nicht tödlichen MI stark erhöht. Sich verschlechternde klinische Symptome mit instabilen Merkmalen sind die stärksten klinischen Indikatoren dafür. Das vierte Charakteristikum ist der allgemeine Gesundheitszustand und die nichtkardiale Komorbidität.

1.2.1.6.1. Chronische KHK und stabile Angina pectoris

Langzeitüberlebensraten aus dem CASS-Register (Coronary Artery Surgery Study) von medikamentös behandelten Patienten mit stabiler Angina zeigen deutlich unterschiedliche 12-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit unterschiedlicher Funktion des linken Ventrikels. Bei Ejektionsfraktionen von 50-100 Prozent, 35-49 Prozent und <35 Prozent betrug die 12-Jahresüberlebenszeit 73, 54 bzw. 21 Prozent. Patienten mit Ein- Zwei- und Dreigefäßerkrankung hatten 12-Jahres-Überlebensraten von 74, 59 und 40 Prozent gegenüber 91 Prozent bei Patienten mit normalen Koronargefäßen. Anhand von noninvasiven Tests kann eine Risikostratifikation von Patienten in drei Gruppen vorgenommen werden. Hochrisikopatienten haben eine jährliche Mortalitätsrate von über 3 Prozent, Patienten mit mittlerem Risiko 1-3 Prozent und Patienten mit niedrigem Risiko unter 1 Prozent, was in etwa auch dem jährlichen Mortalitätsrisiko ohne KHK entspricht. Kriterien für die Hochrisikogruppe waren eine schwere Dysfunktion des linken Ventrikels (EF<35 Prozent) in Ruhe oder unter Belastung, große oder multiple Perfusionsdefekte bei der Myokardszintigrafie, echokardiographischer Nachweis einer extensiven Ischämie, Hochrisikoscore im Belastungs-EKG. Ein mittleres Risiko war gegeben bei mittlerer Dysfunktion des linken Ventrikels (EF 35-49 Prozent), mittleren Risikoscore im Belastungs-EKG, mittlerer Perfusionsdefekt unter Belastung, begrenzte Ischämie in Echokardiografie. Ein niedriges Risiko war bei einem Belastungs-EKG mit niedrigem Risikoscore, normaler Perfusion oder kleinem Perfusionsdefekt in Ruhe oder unter Belastung und bei normaler Echokardiografie gegeben (Gibbons et al. 2003).

1.2.1.6.2. Instabile Angina und NSTEMI

Eine genaue Prognose von Patienten mit instabiler Angina ist aufgrund der Heterogenität der Patienten und der verschiedenen verwendeten Zielgrößen schwierig. In neueren Studien mit Patienten mit instabiler Angina und NSTEMI, die als Standardbehandlung Aspirin und Heparin und verschiedene antiischämische Medikamente erhalten hatten, lag die Mortalität nach 48 Stunden bei 0,3 Prozent, nach 7 Tagen bei 1,7, nach 30 Tagen bei 3,7 und nach 6 Monaten bei 6,4 Prozent. Die kombinierte Ereignisrate von Tod und nichttödlichem MI betrug zu den o. g. Zeitpunkten 2,4; 8,7; 11,3 und 16,3 Prozent. In zwei prospektiven Studien, die die frühere Braunwald-Klassifikation ohne Differenzierung aufgrund der

Troponinwerte verwendete, lag das Risiko von Tod und nichttödlichem Infarkt nach drei Monaten bei 5 Prozent in Klasse I, 25 Prozent in Klasse II und 35 Prozent in Klasse III. Bei der Auswertung der GUSTO IIb-Studie für die Patienten mit instabiler Angina und NSTEMI war die Mortalität nach sechs Monaten bzw. einem Jahr bei Patienten mit instabiler Angina gegenüber Patienten mit NSTEMI niedriger: 5 gegenüber 7 Prozent und 8,8 gegenüber 11 Prozent. Die Infarktraten nach 6 Monaten lagen bei 6,2 gegenüber 9,8 Prozent (Armstrong et al. 1998). Insgesamt scheint die Prognose der instabilen Angina hauptsächlich von der klinischen Manifestation (Braunwald-Klassen), dem Ruhe-EKG und der Freisetzung von Troponin sowie der Intensität der medikamentösen Behandlung abzuhängen unter welcher die Ischämie auftritt (de Feyter 2003).

1.2.1.6.3. Akuter ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI)

Die Letalität nach STEMI hängt überwiegend von der Ausdehnung der Muskelnekrose ab, da diese die Ventrikelfunktion einschränkt. Bei abnehmender Ejektionsfraktion, erniedrigtem Herzzeitvolumen oder zunehmendem Ventrikeldurchmesser verschlechtert sich die Prognose. Eine Studie, die Langzeittrends der Mortalität nach STEMI zwischen 1975 und 1997 bei insgesamt ca. 3400 Fällen untersuchte, berichtete eine ca. 70%-ige Reduktion der Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes von 23% in den Jahren 1975/78 auf ca. 14% 1997. Das Zwei-Jahres-Überleben erhöhte sich innerhalb dieses Zeitraums von ca. 83% auf 90% (Furman et al 2001). Eine Untersuchung der altersspezifischen Kurzzeit- und Langzeitmortalität derselben Patientenpopulation unter Einschluss der Fälle mit NSTEMI zeigte eine Abnahme der Krankenhaussterblichkeit und der Zweijahressterblichkeit in allen Altersgruppen, besonders aber bei Patienten unter 65 Jahren (Kohorte 1993/95 vs. 1975/78 OR=0,23 95%-KI: 0,10-0,51). Das Lebensalter war der Faktor, der den größten Einfluss auf das Überleben nach einem Myokardinfarkt hatte. So stieg das Risiko, nach AMI (QWMI+NQWMI) nach Überleben im Krankenhaus nach zwei Jahren zu sterben, gegenüber Personen unter 55 Jahren um den Faktor 1,65 (95%-CI: 1,25-2,18) im Alter von 55-64 Jahren auf 2,83 (95%-CI: 2,18-3,68) im Alter von 65-74 Jahren, auf 5,3 (95%-CI: 4,05-6,93) im Alter von 75-84 Jahren und auf 10,57 (95%-CI: 7,75-14,42) im Alter über 85 Jahren an. Die Analyse war gegenüber anderen, die Mortalität nach MI ebenfalls beeinflussenden Variablen wie Geschlecht, medizinische Vorgeschichte, Charakteristika des Myokardinfarkts, klinischen Komplikationen adjustiert (Goldberg et al. 1998).

1.2.1.7. Epidemiologie

Die KHK ist in den Industriestaaten eine der häufigsten Ursachen für Todesfälle und Morbidität. Nach der Todesursachenstatistik waren 2002 in Deutschland 19,6% (164 801) al-

ler Todesfälle (841 686) durch ischämische Herzkrankheiten (ICD I20-I25) bedingt. Die Sterbeziffer ist definiert als Anzahl der Gestorbenen bezogen auf je 100 000 Einwohner. Die Sterbeziffer für ischämische Herzkrankheiten betrug insgesamt 199,7, bei Frauen 207,2, bei Männern 191,8. Am akuten Myokardinfarkt (ICD I21) starben 64 218 Personen. Die Sterbeziffer betrug hier insgesamt 77,8, bei Frauen 69,5, bei Männern 86,5. Bei alters- und geschlechtsspezifischer Analyse zeigt sich, dass Männer früher und häufiger an ischämischen Herzkrankheiten sterben. Männer erreichen bereits mit 75 Jahren eine Sterbeziffer von 1000, Frauen erst mit 80 Jahren. Die Differenz der Sterbeziffern zwischen den Geschlechtern endet erst jenseits von 90 Jahren, wo diese dann für beide Geschlechter ca. 5000 beträgt. Nachdem die Sterbeziffer aufgrund von ischämischen Herzerkrankungen seit 1980 bis 1993 kontinuierlich von 204,8 auf 226,8 angestiegen war und seitdem rückläufig ist, ist auch zwischen 2000 (203,8) und 2002 ein Rückgang von ca. 2% festzustellen. Gegenüber 1980 sank die Sterbeziffer um 5%. Dabei sank die Mortalität in allen Altersgruppen unter 75 Jahren zwischen 39 und 62%, bei den über 75-Jährigen nur um 1%. Es fand also eine Verlagerung des Sterbens in höhere Altersgruppen statt (Brucknerberger 2004).

Für die Abschätzung der Morbidität durch ischämische Herzkrankheiten stehen nur stationäre Morbiditätsziffern (Krankenhausaufenthalte pro 100 000 Einwohner) zur Verfügung. Hierbei wird die Hauptdiagnose für jeden aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Fall erhoben. Bei mehrfach behandelten Fällen wird jeder Krankenhausaufenthalt gezählt. Ischämische Herzerkrankungen waren die häufigsten Diagnosen mit insgesamt 827 135 Fällen. Die Morbiditätsziffer betrug insgesamt 1002,1; 1323,7 bei Männern und 694,7 bei Frauen. Seit 2000 hat sich die stationäre Morbidität bei den ischämischen Herzerkrankungen insgesamt um ca. 5% verringert. Außerdem fand eine Verlagerung innerhalb der Diagnosegruppen statt. So reduzierten sich die Aufenthalte wegen chronischer ischämischer Herzkrankheit um ca. 20%, während die Aufenthalte wegen Angina pectoris um 56% zunahmen. Hier könnte jedoch auch die präzisere Codierung aufgrund der Umstellung auf das DRG-System eine Rolle spielen (Brucknerberger 2004).

Die Anzahl der PCI in Deutschland stieg von 540 im Jahr 1980 auf ca. 222.000 im Jahr 2003 an. Zwischen 1979 und 1989 betrugen die jährlichen Zuwachsraten mindestens 40%, zwischen 1990 und 1995 lagen sie zwischen 26 und 33%. Seitdem liegen sie zwischen 6% und 15%. 1990 betrug die durchschnittliche Anzahl PCI 426 pro Million Einwohner, 2003 waren es 2698 pro Million Einwohner. 2003 erfolgten 58,6% aller Koronarinterventionen als ad-hoc-Eingriffe, das heißt, im Anschluss an die diagnostische Koronarangiografie. Bei 11,6% wurden Mehrgefäßinterventionen und in 18% Interventionen im

Rahmen eines akuten Koronarsyndroms durchgeführt. Bei 80% aller Koronarinterventionen wurde eine Stentimplantation vorgenommen. Die Zahl der Medikamenten-freisetzenden Stents stieg zwar gegenüber dem Vorjahr um über 300% auf 9156, sie machen aber insgesamt nur ca. 5% aller gestenteten PCI-Fälle aus (van Buuren et al. 2004).

Insgesamt ist bei der Herzchirurgie mit und ohne Herz-Lungen-Maschine ebenfalls ein starkes Wachstum von ca. 14 700 im Jahr 1980 auf ca. 147 000 im Jahr 2003 zu verzeichnen. Die Zahl der Bypassoperationen stieg von ca. 5000 1980 auf maximal ca. 76 800 im Jahr 2000 an und ist seitdem leicht rückläufig. Sie betrug 2003 ca. 71 900. Der Anteil von Bypassoperationen ohne Herz-Lungenmaschine lag mit 3550 bei ca. 5%. Insgesamt ist eine Leistungsverlagerung zu dem weniger invasiven PCI-Verfahren festzustellen. Das Verhältnis PCI : Bypassoperation betrug 1980 0,1; 1990 1,3 und erreichte 2003 mit 3,1 den bisher höchsten Wert. Gleichzeitig wird die Herzchirurgie immer stärker in höhere Altersgruppen verschoben. Fanden 1990 noch die meisten aller Operationen mit Herz-Lungen-Maschine zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr statt (175 pro 100 000 Einwohner), so war dies 2003 zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr (489 pro 100 000 Einwohner), wobei jenseits des 80. Lebensjahrs 2003 die Häufigkeit der Operationen bezogen auf die Einwohnerzahl (175 pro 100 000) genauso hoch war wie 1990 bei den 60- bis -70-Jährigen (Bruckenberg 2004). Der Anteil der Patienten mit Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine, die über 70 Jahre alt waren, betrug 2002 39% (Kalmár et al. 2003).

1.2.1.8. Kosten

Die KHK verursacht auch einen bedeutenden Teil der Kosten im Gesundheitswesen und in der Volkswirtschaft. So wurden 2002 223,6 Mrd. Euro für die Behandlung von Krankheiten ausgegeben, davon entfielen 31,1 Mrd. Euro auf Krankheiten des Kreislaufsystems. Die Kosten der ischämischen Herzkrankheiten allein betrugen 7 Mrd. Euro. 60% dieser Kosten (4,2 Mrd. Euro) entfielen auf Männer und 90% der Kosten (6,1 Mrd. Euro) auf die Gruppe der 45- bis unter 85-Jährigen, wobei der Schwerpunkt zwischen dem 65. und 85. Lebensjahr (3,9 Mrd. Euro) lag. Etwa die Hälfte der Kosten (46,7%) fallen in Krankenhäusern an, ein Sechstel der Kosten (16,7%) entfallen auf Arzneimittel und 8,3% auf Leistungen in Arztpraxen. Der Rest entfällt auf Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen, stationäre und teilstationäre Pflege und sonstiges.

2002 betrug der Anteil der Krankheiten des Kreislaufsystems an verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren mit 287 000 Erwerbstätigkeitsjahren bei Männern 9,6%, bei Frauen mit 119 000 Erwerbstätigkeitsjahren 5,5%. Der Anteil ischämische Herzkrankheiten hieran

betrug bei Männern ca. 36%, bei Frauen ca. 16%. Bei Männern betrug die Anzahl verlorener Lebensjahre im Jahr 2002 816 000, bei Frauen 545 000 (Statistisches Bundesamt 2004).

1.2.2. Beschreibung der Technologie

1.2.2.1. Indikationen für die Art der Revaskularisierungsstrategie

Um Indikationen für PCI, insbesondere auch im Vergleich oder als Alternative zur Bypasschirurgie bei KHK zu identifizieren, wurden die Leitlinien der ACC/AHA, der ESC und der DGK herangezogen, die sich mit Indikationsstellung von Revaskularisierungen bei KHK befassen. Es gibt Leitlinien, die sich auf bestimmte Krankheitsbilder (stabile Angina pectoris, instabile Angina und NSTEMI, STEMI) oder auf Prozeduren (PCI, CABG) beziehen. Im vorliegenden Bericht wurden die Empfehlungen der Leitlinien nach den Krankheitsbildern untergliedert, die entsprechenden Empfehlungen aus den prozedurbezogenen Leitlinien wurden ebenfalls herangezogen.

In ACC/AHA-Leitlinien werden die Empfehlungen nach folgendem Schema klassifiziert:

Tabelle 11: Klassifikation der ACC/AHA-Empfehlungen

Klasse	Beschreibung der Empfehlung
Klasse I	Zustände (conditions) für die Evidenz oder eine generelle Übereinstimmung (Expertenmeinung) besteht, dass eine bestimmte Behandlung/ Maßnahme nützlich und effektiv ist Die Prozedur sollte durchgeführt werden
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz oder eine divergierende Meinung über die Nützlichkeit/ Effektivität einer Behandlung/Maßnahme besteht.
Klasse IIa	Evidenz oder Expertenmeinung favorisiert Nützlichkeit/Effektivität Es ist sinnvoll, die Prozedur/ Behandlung durchzuführen
Klasse IIb	Nützlichkeit/ Effektivität ist weniger gut durch Evidenz/ Expertenmeinung abgesichert. Es ist nicht unvernünftig, die Prozedur/ Behandlung durchzuführen
Klasse III	Zustände für die Evidenz oder generelle Übereinstimmung besteht, dass eine bestimmte Behandlung oder Maßnahme nicht nützlich/ effektiv ist und in einigen Fällen Schaden zufügen kann Die Prozedur/ Behandlung sollte nicht durchgeführt werden, da sie nicht hilft und Schaden könnte.

Korrespondierend zur Klassifikation der Empfehlungen gibt es eine Klassifikation der Evidenz:

- Level-A-Evidenz: Daten von mehreren randomisierten klinischen Studien sind vorhanden.
- Level-B-Evidenz: Daten einer randomisierten klinischen Studie oder mehrerer nicht randomisierter Studien sind vorhanden.
- Level-C-Evidenz: Konsensus von Experten, Fallstudien oder Stand der Versorgung.

Die ESC und die DGK haben dieses Klassifikationsschema übernommen. Allerdings unter Verzicht auf Klasse III-Empfehlungen, die eine ausdrückliche Nichtempfehlung darstellen.

1.2.2.1.1. Stabile Angina pectoris

Es gibt fünf Leitlinien, die sich mit Empfehlungen zu Indikationen für Revaskularisierungstherapien bei stabiler Angina befassen: ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines), Smith et al. 2001; ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Gibbons et al. 2003, ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, Eagle et al. 2004; ESC Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions, Silber et al. 2005 und die Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der DGK (Dietz et al. 2003). Bei letzterer wurde keine Klassifikation der Empfehlungen durchgeführt, jedoch in einer grafischen Übersicht die Revaskularisationstherapie 1. und 2. Wahl angegeben. Diese Übersicht ist in Abbildung 1 wiedergegeben. In den drei ACC/AHA-Richtlinien wurde zwischen asymptomatischer oder leichter Angina der CCS-Klasse I und symptomatischer Angina pectoris unterschieden. Diese Unterscheidung wurde in der ESC-Leitlinie zur PCI nicht getroffen. In Tabelle 12 werden die Empfehlungen zu Indikationen für Revaskularisierungstherapien bei asymptomatischer KHK / leichter Angina pectoris und in Tabelle 13 stabiler Angina pectoris der CCS-Klassen II-IV in den drei genannten ACC/AHA-Leitlinien und der ESC-Leitlinie zur PCI dargestellt. Für die Indikationsstellung sind folgende Faktoren bestimmend (Dietz et al. 2003):

- Anginastatus (CCS-Klassifikation)
- Myokardischämie (Belastungsstufe, Größe des gefährdeten Myokardareals)
- Begleiterkrankungen und operatives Risiko
- koronarangiografischer Befund
- Ventrikelfunktion

Bei asymptomatischen Patienten mit Angina pectoris gelten grundsätzlich die gleichen Indikationen wie bei Patienten mit symptomatischer Angina pectoris, nur, dass hier nicht die Symptomlinderung, sondern die Verbesserung der Prognose Ziel der Behandlung und die Evidenzlage ungünstiger ist, weil diese Patienten selten in Studien eingeschlossen werden (Gibbons et al. 2003). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Hauptstammstenosen und Stenosen, in einem Gefäß, das das letzte offene vitale Gefäß darstellt, bei

stark eingeschränkter Ventrikelfunktion und Dreigeßerkrankung, insbesondere bei Diabetikern primär CABG empfohlen wird, während bei Ein- und Zweigeßerkrankungen PCI die erste Methode der Wahl ist. Die Leitlinie jüngsten Datums, die ESC-Leitlinie zur PCI vom März 2005, stellt zusammenfassend fest, dass für Patienten mit stabiler Angina und objektiver starker Ischämie die PCI bei fast allen Subgruppen von Patienten eine wertvolle erste Revaskularisierungsmethode darstellt, außer bei Patienten mit chronischen Verschlüssen, die nicht passiert werden können. Bei Diabetikern mit Mehrgeßerkrankung und bei ungeschütztem Hauptstamm sollte die PCI aber sehr zurückhaltend eingesetzt werden. DES könnten diese Situation jedoch ändern (Silber et al. 2005).

Abbildung 1: Algorithmus für Revaskularisationstherapien aus der Leitlinie der DGK für Diagnostik und Therapie der KHK 2003

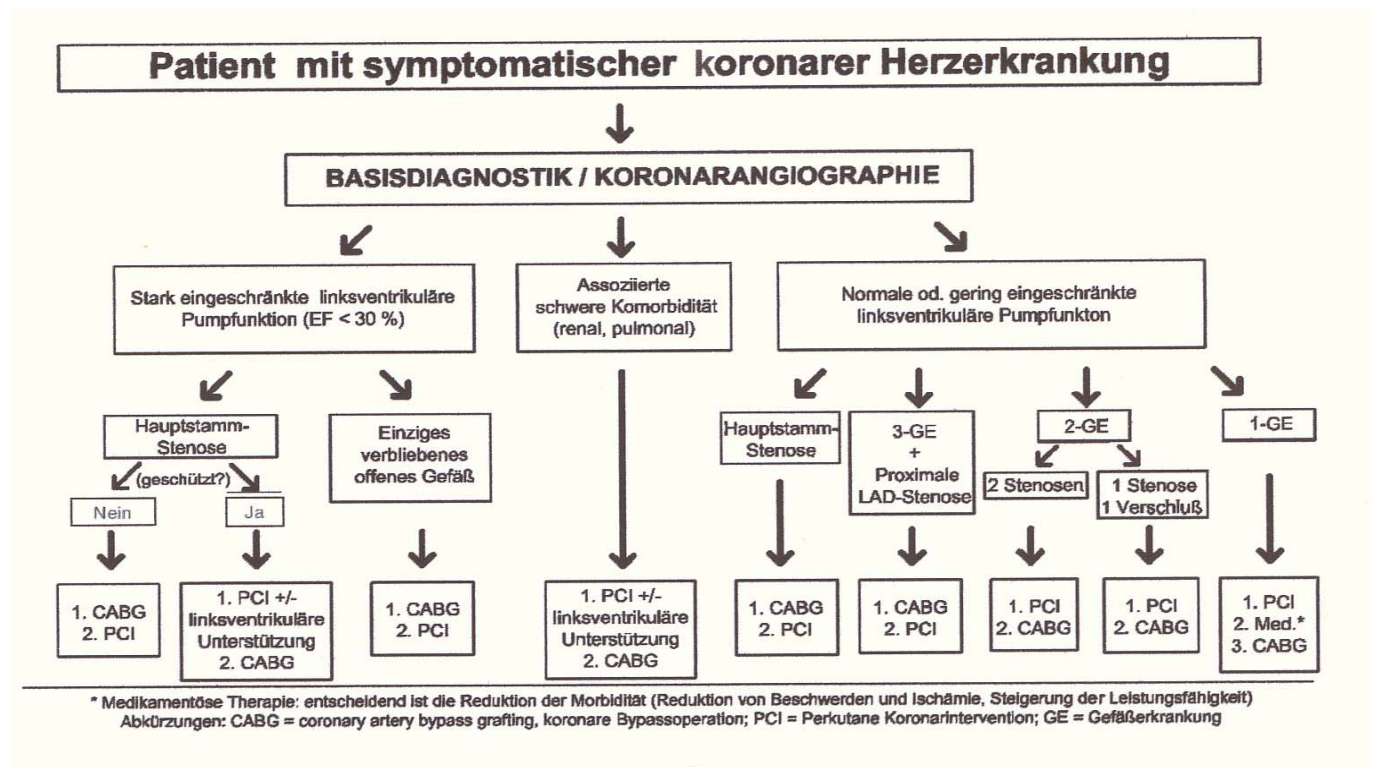


Tabelle 12: Empfehlungen zu Indikationen für Revaskularisierungstherapien bei stabiler Angina in ACC/AHA-Leitlinien, asymptomatische und leichte Angina

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	Stabile Angina-Leitlinie 2002	
asymptomatisch oder CCS I Angina Klasse I	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI
	<p>Signifikante Stenose des linken Hauptstamms (Level A)</p> <p>Linkes Hauptstamm-äquivalent: Signifikante ($\geq 70\%$) Stenose der proximalen LAD und LCX (Level A)</p> <p>Dreifäßßerkrankung (prognostisch vorteilhaft v.a. bei LVEF$<50\%$ und / oder große Bereiche myokardialer Ischämie (Level C)</p> <p>Proximale LAD-Stenose mit Ein- oder Zweifäßßerkrankung und LVEF$<50\%$ oder nichtinvasiver Test zeigt extensive Ischämie (Level A)</p> <p>Ein- oder Zweifäßßerkrankung, proximale LAD nicht betroffen, aber großes Myokardareal betroffen und Hochrisikokriterien bei nichtinvasivem Test (Level B)</p>	<p>Patienten ohne Diabetes mit einer oder mehr signifikanten Läsionen in 1 oder 2 Koronararterien, die PCI zugänglich, mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit und geringem Risiko für Morbidität und Mortalität, die zu dilatierenden Gefäße müssen ein großes Areal vitalen Myokards versorgen (Level B)</p>	<p>keine speziellen Aussagen zu asymptomatischer oder leichter Angina</p>	<p>Signifikante Stenose des linken Hauptstamms (Level B)</p> <p>Dreifäßßerkrankung (Level C)</p> <p>Zweifäßßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose und LVEF$<50\%$ oder Ischämienachweis bei nichtinvasivem Test (Level C)</p> <p>Patienten mit Ein- oder Zweifäßßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, die plötzlichen Herztod oder ventrikuläre Tachykardie überlebt haben (Level C)</p>	<p>Zwei- oder Dreifäßßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose, wobei Anatomie für PCI geeignet und normale LV-Funktion, ohne Diabetes (Level C)</p>

Fortsetzung Tabelle 12

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	Stabile Angina-Leitlinie 2002	
Klasse I	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikationen zu CABG oder PCI Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, aber mit großem Areal vitalen Myokards oder Hochrisikokriterien bei noninvasivem Test Patienten mit früherer PCI mit Restenose, die ein großes Areal vitalen Myokards betrifft oder Hochrisikokriterien bei noninvasivem Test Nach erfolgloser medikamentöse Behandlung und akzeptablem Risiko für Revaskularisation (alle Level C)	
Klasse II a	Proximale LAD-Stenose mit Ein- oder Zweigefäßerkrankung (Level A)	Wie Klasse I, aber das betroffene Myokard ist von moderater Größe oder der Patient hat Diabetes (Level B)		Indikationen zu CABG oder PCI Eingefäßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose (Level C)	
Klasse II b	Ein- oder Zweigefäßerkrankung, proximale LAD nicht betroffen (Level B)	Patienten mit asymptomatischer Ischämie oder leichter Angina mit ≥ 3 Koronararterien, alle zur PCI geeignet, mit hoher Erfolgs-wahrscheinlichkeit und einem geringen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Die betroffenen Gefäße müssen mindestens ein mittelgroßes Areal vitalen Myokards versorgen.		Indikation zur CABG Erneute CABG für multiple Vena- saphena-graft-Stenosen, besonders bei signifikanter Stenose an Graft, das LAD versorgt (Level C)	Indikation zur PCI Bei fokalen Venengraftläsionen oder multiplen Stenosen bei ungeeigneten Kandidaten für Reoperation eventuell angemessen (Level C) Im Vergleich zu CABG, PCI für Zwei- oder Dreigefäßerkrankung mit signifikanter LAD-Stenose, die anatomisch geeignet mit Diabetes oder abnormaler LV-Funktion (Level B)

Fortsetzung Tabelle 12

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	Stabile Angina-Leitlinie 2002
	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikation zur CABG
Klasse II b		Es sollte Evidenz für Ischämie vorliegen (Belastungs-EKG, Belastungsszintigramm, Stressechokardiografie, EKG-Monitoring oder intrakoronare physiologische Messungen (Level B)		<p>Signifikante Hauptstammstenose und für CABG ungeeignet (Level C)</p> <p>Patienten mit Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, die plötzlichen Herztod oder ventrikuläre Tachykardie überlebt haben (Level C)</p> <p>Indikation zur CABG oder PCI</p> <p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, aber nur moderatem Areal des vitalen Myokards und nachweisbarer Ischämie bei noninvasivem Test (Level C)</p>
Klasse III				<p>Hauptstammstenose und für CABG geeignet (Level B)</p> <p>Indikationen für CABG oder PCI</p> <p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante proximale LAD-Stenose mit milden Symptomen, die wahrscheinlich nicht auf Ischämie zurückzuführen oder ohne adäquate medikamentöse Therapie und die</p> <p>Nur kleines Areal vitales Myokard oder</p> <p>keine nachweisbare Ischämie bei noninvasivem Test</p> <p>Borderline-Stenose (50-60% Durchmesser, anderswo als linker Hauptstamm und keine nachweisbare Ischämie bei noninvasivem Test</p> <p>Insignifikante Stenose (<50% Durchmesser) alle Level C</p>

Tabelle 13: Empfehlungen zu Indikationen für Revaskularisierungstherapien bei stabiler Angina in ACC/AHA-Leitlinien, symptomatische Angina

Symptomatische stabile Angina CCS II-IV	CABG-Leitlinie 2004	PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	Stabile Angina-Leitlinie 2002	
	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI
Klasse I	<p>Signifikante Stenose des linken Hauptstamms</p> <p>Signifikante ($\geq 70\%$) Stenose der proximalen LAD und der proximalen RCX</p> <p>Dreigefäßerkrankung</p> <p>Proximale LAD-Stenose mit Ein- oder Zweigefäßerkrankung und LVEF$<50\%$ oder noninvasiver Test zeigt extensive Ischämie</p> <p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung, proximale LAD nicht betroffen, aber großes Myokardareal betroffen und Hochrisikokriterien bei noninvasivem Test</p> <p>Behindernde Angina trotz maximaler nichtinvasiver Therapie, wenn OP mit akzeptablem Risiko durchgeführt werden kann.</p> <p>Bei untypischer Angina objektive Evidenz der Ischämie einholen</p>	<p>Patienten mit einer oder mehr signifikanten Läsionen in 1 oder 2 Koronararterien, die PCI zugänglich, mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit und geringem Risiko für Morbidität und Mortalität, die zu dilatierenden Gefäße müssen ein großes Areal vitalen Myokardiums versorgen und ein hohes Risiko besitzen (Level B)</p>	<p>objektive große Ischämie (Level A)</p> <p>Routinestenting von de novo-Läsionen in nativen Koronararterien (Level A)</p> <p>Routinestenting von de novo-Läsionen in Vena-saphena-Bypässen (Level A)</p>	<p>Signifikante Stenose des linken Hauptstamms (Level A)</p> <p>Dreigefäßerkrankung (Level A)</p> <p>Zweigefäßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose und LVEF$<50\%$ oder Ischämienachweis bei noninvasivem Test (Level A)</p> <p>Patienten mit Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, die plötzlichen Herztod oder ventrikuläre Tachykardie überlebt haben (Level C)</p>	<p>Zwei- oder Dreigefäßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose, wobei Anatomie für PCI geeignet und normale LV-Funktion, ohne Diabetes (Level B)</p>

Fortsetzung Tabelle 13

Symptomatische stabile Angina CCS II-IV	CABG-Leitlinie 2004	PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	Stabile Angina-Leitlinie 2002
Klasse I	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikationen zu CABG oder PCI Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, aber mit großem Areal vitalen Myokards oder Hochrisikokriterien bei nichtinvasivem Test (Level B) Patienten mit früherer PCI mit Restenose, die ein großes Areal vitales Myokard betrifft oder Hochrisikokriterien bei nichtinvasivem Test (Level C) Nach erfolgloser medikamentöse Behandlung und akzeptablem Risiko für Revaskularisation (Level B)
Klasse IIa	Proximale LAD-Stenose mit Eingefäßerkrankung Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante proximal LAD-Stenose, aber mit mittelgroßem Areal vitalen Myokards und demonstrierbarer Ischämie bei nichtinvasivem Test	Patienten mit fokalen Vena-saphena-graft-Läsionen oder mehreren Stenosen, die schlechte Kandidaten für Reoperation sind (Level C)	Chronische Verschlüsse (Level C) Hohes Operationsrisiko einschließlich LVEF<35% (Level B)	Indikationen zur CABG Erneute CABG für multiple Vena-saphena-graft-Stenosen, besonders bei signifikanter Stenose an Graft, das LAD versorgt (Level C) Indikationen zur PCI Bei fokalen Venengraftläsionen oder multiplen Stenosen bei ungeeigneten Kandidaten für Reoperation eventuell angemessen (Level C)
Klasse IIa				Indikation für CABG oder PCI Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, aber nur moderatem Areal des vitalen Myokards und nachweisbarer Ischämie bei nichtinvasivem Test (Level B) Eingefäßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose (Level B)

Fortsetzung Tabelle 13

Symptomatische stabile Angina CCS II-IV	CABG-Leitlinie 2004	PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	Stabile Angina-Leitlinie 2002	
Klasse IIb	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikation CABG	Indikation PCI
		<p>Eine oder mehrere Läsionen mit verringerter Erfolgswahrscheinlichkeit oder die Gefäße versorgen weniger als ein mittelgroßes Areal vitalen Myokards</p> <p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose und Diabetes oder abnormaler LV-Funktion alle (Level B)</p>	<p>Mehrgefäßerkrankung bei Diabetikern (Level C)</p> <p>Ungeschützter Hauptstamm, wenn andere Revaskularisationsoption nicht möglich (Level C)</p>		<p>Im Vergleich zu CABG, PCI für Zwei- oder Dreigefäßerkrankung mit signifikanter LAD-Stenose, die anato-misch geeignet mit Diabetes oder abnormaler LV-Funktion (Level B)</p> <p>Signifikante Hauptstammstenose und für CABG ungeeignet (Level C)</p> <p>Patienten mit Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, die plötzlichen Herztod oder ventrikuläre Tachykardie überlebt haben (Level C)</p> <p>Hauptstammstenose und für CABG geeignet (Level B)</p>
Klasse III	<p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung, keine signifikante proximale LAD-Stenose in Patienten mit leichten Symptomen, die wahrscheinlich nicht auf Ischämie zurückzuführen sind oder, die noch keine adäquate medikamentöse Therapie erhalten haben)</p>	<p>Keine Evidenz für Verletzung oder Ischämie in objektiven Tests und medikamentöse Therapie wurde noch nicht durchgeführt oder</p> <p>Nur ein kleines Myokardareal ist betroffen</p> <p>Alle zu dilatierenden Gefäße haben Morphologie mit geringer Erfolgswahrscheinlichkeit für PCI</p>			

Fortsetzung Tabelle 13

Symptomatische stabile Angina CCS II-IV	CABG-Leitlinie 2004	PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	Stabile Angina-Leitlinie 2002
Klasse III	Indikation zur CABG Borderline Koronarstenose (50-60% Durchmesser) anderswo als im linken Hauptstamm lokalisiert und ohne demonstrierbare Ischämie bei nichtinvasivem Test Insignifikante Koronarstenose <50% Durchmesserreduktion	Indikation zur PCI Ein hohes Risiko von prozedurbezogener Morbidität oder Mortalität (alle Level C) Insignifikante Koronarstenose (<50% Durchmesser) (Level C) Signifikante Stenose des linken Hauptstammes, die für CABG geeignet (Level B)	Indikation zur PCI	Indikationen für CABG oder PCI 1. Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante proximale LAD-Stenose mit milden Symptomen, die wahrscheinlich nicht auf Ischämie zurückzuführen oder ohne adäquate medikamentöse Therapie und die nur kleines Areal vitales Myokard oder keine nachweisbare Ischämie bei noninvasivem Test 2. Borderline-Stenose (50-60% Durchmesser), anderswo als linker Hauptstamm und keine nachweisbare Ischämie bei noninvasivem Test 3. Insignifikante Stenose <50% Durchmesser (alle Level C)

1.2.2.1.2. Akutes Koronarsyndrom (instabile Angina und NSTEMI) ohne STEMI

In Tabelle 14 werden die Empfehlungen für Revaskularisationstherapien der ACC/AHA-Leitlinie zur instabilen Angina/NSTEMI 2002 (Braunwald et al. 2002) sowie der ACC/AHA-Leitlinien zur PCI (Smith et al. 2001) und zur CABG (Eagle et al. 2004) wiedergegeben. Die ESC-Leitlinie zum akuten Koronarsyndrom ohne STEMI von 2002 wurde in der Tabelle nicht berücksichtigt, weil hier keine Kategorisierung der Empfehlungen nach dem o. g. Schema erfolgte. Die ESC-Leitlinien werden deshalb im Text dargestellt. Die DGK-Leitlinie zum akuten Koronarsyndrom ohne STEMI (Hamm 2004a) übernimmt die Indikationen aus den ESC-Leitlinien und wird deshalb nicht weiter berücksichtigt.

Bei instabiler Angina und NSTEMI geht es vor allem darum, Hochrisikopatienten für akute thrombotische Komplikationen zu selektieren, die von einer frühen Revaskularisierung mittels PCI oder CABG profitieren. Für Patienten mit niedrigem Risiko sind Vorteile einer Revaskularisation nicht belegt. Revaskularisationen werden durchgeführt, um die Prognose zu verbessern, die Symptome zu verringern, ischämische Komplikationen zu verhindern und die funktionelle Kapazität zu vergrößern (Braunwald et al. 2002, Silber et al. 2005). Deshalb werden Patienten mit Risikomerkmale bei noninvasiven Tests Troponinerhöhung, ST-Streckensenkung, hämodynamischer Instabilität, Rhythmusinstabilität, refraktäre Angina, Diabetes mellitus einer Angiografie unterzogen (Hamm 2004a). Die Entscheidung zur Revaskularisation hängt nicht nur von der koronaren Anatomie, sondern von weiteren Faktoren wie der Lebenserwartung, Ventrikelfunktion, Komorbidität, funktionellen Kapazität, Schwere der Symptome und der Größe des gefährdeten vitalen Myokards ab. Als Revaskularisationsmethode sind in vielen Fällen sowohl CABG als auch PCI geeignet. Die Indikationen für die Revaskularisationsmethode sind im allgemeinen ähnlich der bei Patienten mit stabiler Angina. Der grundsätzliche Unterschied besteht darin, dass der Antrieb für eine Revaskularisierung durch die dringlichere Natur der Symptome stärker ist (Braunwald et al. 2002).

Tabelle 14: Empfehlungen zur Revaskularisation bei akutem Koronarsyndrom ohne STEMI

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	ACC/AHA-PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	ACC/AHA-Leitlinie instabile Angina/NSTEMI 2002	
	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI
instabile Angina oder NSTEMI Klasse I	<p>Signifikante Stenose des linken Hauptstamms (Level A)</p> <p>Linkes Hauptstamm-äquivalent: Signifikante ($\geq 70\%$) Stenose der proximalen LAD und LCA (Level A)</p> <p>wenn Revaskularisation nicht optimal oder möglich ist und die fortgesetzte Ischämie trotz maximaler nichtchirurgischer Therapie haben (Level B)</p> <p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung, proximale LAD nicht betroffen, wenn PCI nicht optimal oder möglich und großes Myokardareal und Hochrisikokriterien nach nichtinvasiven Tests erfüllt sind (Level B)</p>	<p>Patienten ohne Diabetes mit einer oder mehr signifikanten Läsionen in 1 oder 2 Koronararterien, die PCI zugänglich, mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit und geringem Risiko für Morbidität und Mortalität, die zu dilatierenden Gefäße müssen ein großes Areal vitalen Myokards versorgen (Level B)</p> <p>identisch mit Indikation bei stabiler Angina</p>	<p>bei Hochrisikopatienten innerhalb von 48 h nach Beginn der Symptome (Level A)</p> <p>Routinestenting in de novo-Läsionen bei allen Patienten</p>	<p>Signifikante Stenose des linken Hauptstamms (Level A)</p> <p>Dreigefäßerkrankung mit $LVEF < 0,50$ (Level A)</p> <p>Zweigefäßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose und $LVEF < 50\%$ oder Ischämienachweis bei noninvasivem Test (Level A)</p> <p>identische Indikationen wie bei stabiler Angina, aber bessere Evidenzlevel</p>	<p>Mehrgefäßerkrankung mit $LVEF > 0,5$ ohne Diabetes (Level A)</p>

Fortsetzung Tabelle 14

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	ACC/AHA-PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	ACC/AHA-Leitlinie instabile Angina/NSTEMI 2002	
Klasse I	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikationen zu CABG oder PCI Mehrgefäßerkrankung einschließlich proximaler LAD mit LVEF<0,50 oder Diabetes (Level A) Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante proximale LAD-Stenose, aber mit großem Areal vitalen Myokards oder Hochrisikokriterien bei noninvasivem Test (Level B) Großes Areal vitalen Myokards betroffen oder Hochrisiko-kriterien bei noninvasivem Test erfüllt Eingefäßerkrankung mit proximaler LAD und schwerer anhaltender Angina trotz medikamentöser Therapie (Level A) Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne proximale LAD mit kleinem Ischämiegebiet oder ohne Ischämie bei nichtinvasivem Test, aber mit schwerer anhaltender Angina trotz medikamentöser Therapie	
Klasse II a	Proximale LAD-Stenose mit Ein- oder Zweigefäßerkrankung (Level A)	Patienten mit fokalen Vena-saphena-graft-Läsionen oder mehreren Stenosen, die schlechte Kandidaten für Reoperation sind (Level C)	Sofortige PCI (< 2,5 h) bei Hochrisikopatienten (Level C)	Indikationen zu CABG oder PCI Eingefäßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose (Level B)	
Klasse II b	Ein- oder Zweigefäßerkrankung, proximale LAD nicht betroffen, wenn PCI nicht optimal oder möglich (Level B)	Eine oder mehrere Läsionen mit verringerter Erfolgswahrscheinlichkeit oder die Gefäße versorgen weniger als ein mittelgroßes Areal vitalen Myokards Ein- oder Zweigefäßerkrankung mit signifikanter proximaler LAD-Stenose und Diabetes oder abnormaler LV-Funktion (Level B)		Indikation zur CABG Erneute CABG für multiple Vena-saphena-graft-Stenosen, besonders bei signifikanter Stenose an Graft, das LAD versorgt (Level C)	Indikation zur PCI Im Vergleich zu CABG, PCI für Zwei- oder Dreigefäßerkrankung mit signifikanter LAD-Stenose, die anatomisch geeignet mit Diabetes oder abnormaler LV-Funktion (Level B) Signifikante Hauptstammstenose, für CABG ungeeignet (Level C)
				Indikation zur CABG oder PCI Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante LAD-Stenose, aber nur moderatem Areal des vitalen Myokards und nachweisbarer Ischämie bei noninvasivem Test (Level C)	

Fortsetzung Tabelle 14

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	ACC/AHA-PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	ACC/AHA-Leitlinie instabile Angina/NSTEMI 2002
Klasse III		<p>Keine Evidenz für Verletzung oder Ischämie in objektiven Tests und medikamentöse Therapie wurde noch nicht durchgeführt oder nur ein kleines Myokardareal ist betroffen (Level C)</p> <p>Alle zu dilatierenden Gefäße haben Morphologie mit geringer Erfolgswahrscheinlichkeit für PCI (Level C)</p> <p>Ein hohes Risiko von prozedurbezogener Morbidität oder Mortalität</p> <p>Insignifikante Koronarstenose (<50% Durchmesser) (Level C)</p> <p>Signifikante Stenose des linken Hauptstammes, die für CABG geeignet (Level B)</p>		<p>Hauptstammstenose und für CABG geeignet (Level B)</p> <p>Indikationen für CABG oder PCI</p> <p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung ohne signifikante proximale LAD-Stenose mit milden Symptomen, die wahrscheinlich nicht auf Ischämie zurückzuführen oder ohne adäquate medikamentöse Therapie und die</p> <p>nur kleines Areal vitales Myokard oder</p> <p>keine nachweisbare Ischämie bei noninvasivem Test</p> <p>insignifikante Stenose (<50% Durchmesser) alle Level C</p>

1.2.2.1.3. Akuter Streckenhebungs-Infarkt (STEMI)

In Tabelle 15 werden die Empfehlungen für Revaskularisationen bei STEMI aus der ACC/AHA-Leitlinie 2004 (Antman et al. 2004) und der ESC-Leitlinie zum akuten Myokardinfarkt mit STEMI von 2003 (Van de Werf et al. 2003), sowie die entsprechenden Empfehlungen aus den PCI-Leitlinien von ESC und ACC/AHA (Silber et al. 2005, Smith et al. 2001) und der CABG-Leitlinie der ACC/AHA (Eagle et al. 2004) dargestellt. Die Empfehlungen der DGK (Hamm 2004b) lehnen sich an die ESC-Leitlinie an und wurden deshalb in der Tabelle nicht gesondert behandelt, jedoch im Text berücksichtigt.

Bei Verdacht eines akuten STEMI ist eine schnelle Abklärung des Verdachts durch entsprechende Diagnostik (EKG) notwendig, um unverzüglich die Reperfusion des Myokards zu gewährleisten, weil der Erfolg hinsichtlich der Reduzierung von Mortalität und Morbidität sehr stark zeitabhängig ist. Als geeignete Reperfusionstherapien kommen vor allem die medikamentöse Fibrinolyse mittels Fibrinolytika (Streptokinase, Alteplase, Reteplase, Tenecteplase) und die PCI in Frage. Die PCI kann bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes unterschiedlich eingesetzt werden: Bei der primären PCI erfolgt keine zusätzliche Lysetherapie. Daneben gibt es unterschiedliche Kombinationen aus PCI und Lysetherapie, die auch als „facilitated“ PCI bezeichnet werden: Bei der Akut-PCI wird mit intravenöser Lyse begonnen und sofort anschließend erfolgt eine PCI. Die frühe PCI erfolgt am 1.-2. Tag nach Lysetherapie, die späte PCI nach dem 2. Tag nach der Lysetherapie und die Rescue-PCI wird bei ineffektiver Lysetherapie durchgeführt. Die Bypasschirurgie hat keinen Stellenwert als primäre Perfusionstherapie, da die Zeitverzögerung relativ groß ist und bei Akuteingriffen hohe Komplikationsraten auftreten. CABG kommt erst bei Versagen oder Unmöglichkeit der anderen Reperusionsstrategien oder bei schweren Komplikationen in Betracht (Hamm et al. 2004b).

In 22 randomisierten klinischen Studien, die Fibrinolyse mit primärer PCI verglichen, erwies sich die primäre PCI hinsichtlich der Kurzzeitmortalität, der Inzidenz von nichttödlichen Reinfarkten und der Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen als überlegen, war allerdings mit mehr schweren Blutungen verbunden. Diese Ergebnisse wurden jedoch in medizinischen Zentren mit erfahrenden Interventionsteams unter Umständen erzielt, die eine unverzügliche PCI nach Präsentation des Patienten erlaubten. Die zeitliche Verzögerung von PCI gegenüber Fibrinolyse betrug in den Studien maximal 40 Minuten. Es bestehen Bedenken, dass es bei einer Empfehlung der primären PCI als Routinestrategie unter Alltagsbedingungen bei einer bedeutenden Anzahl von Patienten zu inakzeptablen Verzögerungen der Reperfusion kommt (Antman et al. 2004). Die Lysetherapie ist bereits

prästationär praktisch überall möglich, die PCI erfordert ein Herzkatheterlabor und ein erfahrenes Interventionsteam. Eine Analyse der RCT ergab, dass ein Mortalitätsvorteil von primärer PCI bis zu einer Verzögerung der PCI von 60 Minuten gegenüber Fibrinolyse gegeben ist (Antman et al. 2004). In den Leitlinien der DGK werden 90 Minuten genannt (Hamm et al. 2004). Wenn diese maximale Verzögerungszeit nicht eingehalten werden kann, ist die Fibrinolyse vorzuziehen. Dies ist insbesondere während der ersten drei Stunden nach Symptombeginn wichtig. Die Wirksamkeit der Fibrinolyse ist bis 12 Stunden nach Symptombeginn belegt, jedoch erfolgt innerhalb der ersten 2-4 Stunden ein exponentieller Wirksamkeitsverlust. Deshalb ist jeder Gewinn innerhalb der ersten Stunden von erheblicher Bedeutung für die Prognose und die zeitliche Vorverlagerung einer Fibrinolyse auf den ersten prähospitalen Kontakt wird angestrebt. Bis zu drei Stunden nach Symptombeginn ist die Fibrinolyse der primären PCI gleichwertig bezüglich Letalität (Hamm et al. 2004b). Ab ca. drei Stunden nach Symptombeginn ist die PCI der Fibrinolyse wiederum überlegen (Antman et al. 2004). Ein Ranking der Empfehlungen der DGK bei Symptombeginn unter 12 Stunden lautet deshalb: 1. Primäre PCI, wenn die Zeit zwischen Kontakt zu medizinischem Personal und Balloninflation nicht mehr als zwei Stunden beträgt. Zweite Option ist die prästationäre Lyse mit anschließender Verbringung in ein Krankenhaus mit PCI, dritte Option die prästationäre Lyse und die Verbringung in ein Krankenhaus ohne PCI, vierte Option ist die stationäre Lyse. Eine Möglichkeit zur primären PCI ist in Deutschland nur in 20% aller Kliniken möglich, die Herzinfarktpatienten versorgen (Hamm et al. 2004b).

Tabelle 15: Empfehlungen zur Revaskularisierung für Patienten mit akutem STEMI

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	ACC/AHA-PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	ACC/AHA-Leitlinie STEMI 2004	ESC-Leitlinie STEMI 2003
STEMI Klasse I	Indikation zur CABG Fehlgeschlagene PCI mit anhaltenden Schmerzen oder hämodynamischer Instabilität, wenn anatomisch für CABG geeignet (Level B) Anhaltende oder wiederkehrende Ischämie trotz medikamentöser Therapie, ungeeignet für PCI, aber geeignet für CABG (Level B) gleichzeitige OP von Postinfarkt-Ventrikelseptumsruptur oder Herzklappen (Level B) Kardiogener Schock Alter <75 J mit ST-Hebung oder Linksschenkelblock oder vorangehendem MI mit Schock, wenn ungeeignet für weitere Intensivversorgung (Level A) Lebensbedrohliche Arrhythmie und sig. Hauptstammstenose und/oder Dreifäßerkrankung (Level B) geringe LV-Funktion und signifikante Hauptstammerkrankung (Level B)	Indikation zur PCI Primäre PCI < 12 h vom Beginn der Symptome oder > 12 h bei anhaltenden Symptomen, wenn PCI innerhalb 90±30 min nach Eintreffen im Krankenhaus möglich, das PCI-Team erfahren ist und das Katheterlabor geeignet ist (Level A) innerhalb von 36 h eines ASTEMI bei kardiogenem Schock, Alter <75 Jahre und PCI innerhalb von 18 h nach Einsetzen des Schocks möglich, mit erfahrenem Team und geeignetem Katheterlabor (Level A) als Rescue-PCI, bei objektivem Nachweis für erneuten Infarkt oder Ischämie (Level B) frühere CABG mit Ischämie innerhalb von 30 Tagen (Level B)	Indikation zur PCI Primäre PCI < 12 h nach Symptombeginn bevorzugt 90 min nach erstem professionellem medizinischen Kontakt, durch erfahrenes Team (Level A) Routine-Stenting während primärer PCI (Level A) primäre PCI, wenn Thrombolyse kontraindiziert ist (Level C) Primäre PCI bevorzugt gegenüber Thrombolyse, wenn >3 h und < 12 h nach Symptombeginn (Level C) Rescue-PCI, wenn Thrombolyse innerhalb von 45-60 min nicht erfolgreich ist (Level B) Notfall-(Mehrgesäß)-PCI bei kardiogenem Schock in Zusammenhang mit IABP auch >12 bis <36 h (Level C) innerhalb von 48 h nach Thrombolyse PCI, wenn anwendbar (Level A) bei Ischämie nach erfolgreicher Thrombolyse nach Entlassung (Level B)	Indikation zur PCI Primäre PCI < 12 h ab Symptombeginn, wenn door-to-balloon-Zeit bis zu 90 min, erfahrenes PCI-Team in erfahrenem Katheterlabor mit Möglichkeit zur Herzchirurgie (Level A) genauere Spezifikationen im Text Rescue-PCI, Schockentwicklung innerhalb 36 h des MI, Patienten <75 Jahre, geeignet für Revaskularisation innerhalb von 18 h des Schocks, wenn nicht weitere Unterstützung nutzlos ist, aufgrund von Patientenwünschen oder Kontraindikation für weitere invasive Versorgung (Level B) Rescue-PCI bei schwerer Herzinsuffizienz und/oder Lungenödem (Killipklasse 3) und Symptombeginn innerhalb von 12 h (Level B) PCI nach erfolgreicher Fibrinolyse bei geeigneter Anatomie bei objektivem Nachweis von erneutem MI (Level C) PCI nach erfolgreicher Fibrinolyse bei geeigneter Anatomie bei mittlerer oder schwerer Ischämie während Erholung von STEMI (Level B)	Indikation zur PCI Primäre PCI falls erfahrenes Team innerhalb von 90 min nach erstem medizinischem Kontakt (Level A) bei Schock oder Kontraindikationen für Fibrinolyse (Level C)

Fortsetzung Tabelle 15

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	ACC/AHA-PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	ACC/AHA-Leitlinie STEMI 2004	ESC-Leitlinie STEMI 2003
	Indikation zur CABG	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI	Indikation zur PCI
Klasse I	<p>geringe LV-Funktion und Hauptstammäquivalent: $\geq 70\%$ LAD-Stenose und der LCA (Level B)</p> <p>geringe LV-Funktion und LAD-Stenose mit Zwei- bis Dreigefäß-erkrankung (Level B)</p> <p>bei früherer CABG, wenn beeinträchtigende Angina trotz optimaler nichtchirurgischer Therapie auftritt (Level B)</p> <p>bei früherer CABG ohne offene Bypassgefäße aber Klasse I Indikationen (Hauptstamm, Hauptstammäqui-valent, Dreigefäß-erkrankung) (Level B)</p>			<p>PCI nach erfolgreicher Fibrinolyse bei geeigneter Anatomie bei kardiogenem Schock oder hämodynamischer Instabilität (Level B)</p>	
Klasse II a	<p>als Erstperfusion, wenn ungeeignet für Fibrinolyse / PCI oder Versagen der Fibrinolyse innerhalb von 6-12 h des STEMI (Level B)</p> <p>nach fehlgeschlagener PCI wegen eines Fremdkörpers in wichtiger anatomischer Lage (Level C)</p>	<p>primäre PCI als Reperfusion bei Personen mit Kontraindikation für Thrombolyse (Level C)</p> <p>als Rescue-PCI bei kardiogenem Schock oder hämodynamischer Instabilität</p> <p>frühere CABG mit Ischämie 1-3 Jahre post-OP und normaler LV-Funktion mit diskreten Läsionen in den Grafts (Level B)</p>	<p>Sofortige PCI (< 2,5 h) bei Hochrisikopatienten (Level C)</p>	<p>Primäre PCI bei ausgewählten Patienten > 75 Jahre mit STEMI oder Schock innerhalb von 36 h des MI, die geeignet für Revaskularisation sind, die innerhalb von 18 h des Schocks durchgeführt werden kann., guter früherer funktioneller Status, geeignet für Revaskularisation und Zustimmung zu invasivem Vorgehen (Level B)</p>	<p>Rescue-PCI nach fehlgeschlagener Fibrinolyse bei großem Infarkt (Level B)</p>

Fortsetzung Tabelle 15

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	ACC/AHA-PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	ACC/AHA-Leitlinie STEMI 2004	ESC-Leitlinie STEMI 2003
Klasse IIa	<p>nach fehlgeschlagener PCI wegen hämodynamischem Beeinträchtigung bei Fehlfunktion des Gerinnungssystems, wenn keine frühere Sternotomie (Level C)</p> <p>3-7 Tage nach STEMI erhöhte Mortalität durch CABG, nach 7 Tagen Kriterien wie bei Angina-Patienten (Level B)</p> <p>geringe LV-Funktion mit signifikantem noch revaskulierbarem Myokard ohne die unter Klasse I genannten anatomischen Merkmale (Level B)</p> <p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung, die lebensgefährliche ventrikuläre Arrhythmie verursacht (Level B)</p> <p>Ein- oder Zweigefäßerkrankung verursacht durch proximale LAD, die lebensgefährliche ventrikuläre Arrhythmie verursacht (Level B)</p> <p>frühere CABG und distale Gefäße, wo Bypass möglich und die ein großes Gebiet gefährdeten Myokards versorgen (Level B)</p>	<p>frühere CABG und einschränkende Angina durch Erkrankung in nativem Gefäß (objektiver Ischämienachweise) (Level B)</p> <p>frühere CABG und erkrankte SVG > 3 Jahre nach OP (Level B)</p>		<p>Primäre PCI Symptombeginn vor 12-24 h und eine oder mehrere der folgenden Bedingungen:</p> <p>schwere Herzinsuffizienz</p> <p>Hämodynamische oder elektrischer Instabilität</p> <p>anhaltende Ischämie (alle Level C)</p> <p>Rescue-PCI bei ausgewählten Patienten > 75 Jahre, die innerhalb von 36 h Schock entwickeln, geeignet für Revaskularisation innerhalb von 18 h des Schocks. Patienten mit vorherigem guten funktionellem Zustand, die geeignet für Revaskularisation und die invasivem Eingriff zustimmen. (Level B)</p> <p>Rescue-PCI bei einem oder mehreren der folgenden Kriterien:</p> <p>hämodynamische oder elektrischer Instabilität</p> <p>anhaltende Ischämie (alle Level C)</p> <p>nach erfolgreicher Fibrinolyse bei LVEF\leq0,40, Herzinsuffizienz oder schweren ventrikulären Arrhythmien (Level C)</p>	

Fortsetzung Tabelle 15

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	ACC/AHA-PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	ACC/AHA-Leitlinie STEMI 2004	ESC-Leitlinie STEMI 2003
Klasse II a	frühere CABG, wenn Stenosen in Venengrafts > 50%, insofern LAD oder große Bereiche des Myokards versorgt werden			nach erfolgreicher Fibrinolyse bei klinischem Herzversagen während des akuten Ereignisses, auch wenn LV-Funktion > 0,4 erhalten blieb. (Level C)	
Klasse II b		als Rescue-PCI bei erneuter Angina ohne Ischämie/ Infarkt (Level C) PCI der infarktverursachenden Arterie innerhalb von 48 h nach erfolgreicher Thrombolyse bei asymptomatischen Patienten ohne klinische oder induzierbaren Nachweis einer Ischämie (Level B)		Primäre PCI bei Eignung für Fibrinolyse durch unerfahrenen Operateur (<75 Prozeduren pro Jahr) (Level C) Primäre PCI in Krankenhäusern ohne Herzchirurgie, wenn gesicherter Plan für schnellen Transport zu Herzchirurgie in nahegelegener Klinik (Level B) Erleichterte PCI als Reperfusion bei Hochrisikopatienten, wenn PCI nicht sofort verfügbar ist und wenn das Blutungsrisiko gering ist (Level B) Routine-PCI als Teil einer invasiven Strategie nach erfolgreicher Fibrinolyse	
Klasse III	nach fehlgeschlagener PCI bei fehlender Ischämie (Level C) nach fehlgeschlagener PCI mit Unmöglichkeit der revaskularisierung wegen Zielanatomie oder fehlendem Reflow	Elektive PCI in einer nicht-infarktbezogenen Arterie während AMI bei AMI nach Fibrinolyse ohne Symptome von Ischämie (Level C)		PCI in Nicht-Infarkt-Arterie während primärer PCI bei Patienten ohne hämodynamische Gefährdung (Level C)	

Fortsetzung Tabelle 15

Klassifikation der Empfehlung	CABG-Leitlinie 2004	ACC/AHA-PCI-Leitlinie 2001	ESC-PCI-Leitlinie 2005	ACC/AHA-Leitlinie STEMI 2004	ESC-Leitlinie STEMI 2003
Klasse III	<p>Notfall-CABG bei persistierender Angina und kleinem Gebiet gefährdeten Myokardiums, die hämodynamisch stabil sind (Level C)</p> <p>Notfall-CABG bei erfolgreicher epicardialer Reperfusion, aber nicht erfolgreicher mikrovaskulärer Reperfusion (Level C)</p> <p>niedrige LV-Funktion ohne Evidenz für intermittierende Ischämie und ohne Nachweis von bedeutendem revaskularisierbarem Myokard (Level B)</p> <p>ventrikuläre Tachykardie mit Narbe ohne Evidenz für Ischämie (Level B)</p>	<p>geeignet für Thrombolyse und unerfahrener Operateur (<75 Prozeduren pro Jahr) (Level C)</p> <p>12 h nach Symptombeginn ohne Nachweis von Ischämie (Level C)</p> <p>Routine PCI innerhalb von 48 h nach nicht erfolgreicher Thrombolyse (Level B)</p> <p>Routine-PCI der infarktverursachenden Arterie direkt nach Thrombolyse (Level A)</p> <p>frühere CABG und totaler Verschluss in Venengraft (Level B)</p> <p>frühere CABG und Mehrgefäßerkrankung, Versagen mehrerer SVG und geringe LV-Funktion (Level B)</p>		<p>primäre PCI bei asymptomatischen Patienten mehr als 12 h nach Beginn des STEMI, wenn hämodynamisch und elektrisch stabil (Level C)</p> <p>primäre PCI in Kliniken ohne Herzchirurgie und ohne gesicherten Transportplan (Level C)</p>	

Abschließend ist jedoch festzustellen, dass die Indikationsstellung für die Revaskularisation mittels PCI oder Bypassoperation im Fluss ist und sich insbesondere auch durch die Entwicklung von DES bei Indikationen wie Hauptstammstenosen und bei Patienten mit Diabetes, die bisher primär der Bypassoperation vorbehalten waren, zugunsten der PCI verschieben. Gleichzeitig zeigen gut validierte neuere Registerdaten von ca. 60 000 Patienten aus den USA, dass die Bypassoperation für viele Patienten vorteilhafter ist, als bisher angenommen. Risiko-adjustierte Überlebensraten drei Jahre nach Intervention waren für Patienten mit Zwei- und Dreigefäßerkrankung, die sich einer Bypassoperation unterzogen, statistisch signifikant höher als bei PCI-Patienten. Das gegenüber einer Vielzahl von Risikofaktoren adjustierte relative Risiko (genauer: Hazardrate), innerhalb von drei Jahren zu sterben, war in 18 von 20 Patientensubgruppen (Läsionen mit und ohne Beteiligung der nonproximalen bzw. der proximalen LAD, Diabetiker, Patienten mit Ejektionsfraktion unter 40% bzw über 40%) stets in der Bypassgruppe niedriger. Und betrug zwischen 0,59 und 0,82 in diesen 18 Gruppen, in den beiden anderen Subgruppen bestand kein Unterschied bei der Mortalität. Die Überlebensrate bei Bypasspatienten lag ca. um 3-5 absolute Prozentpunkte höher als bei PCI-Patienten: z.B. 93,3% vs. 91,4% bei Zweigefäßerkrankung ohne LAD-Beteiligung oder 89,3% vs. 84,4% bei Dreigefäßerkrankung mit Beteiligung der proximalen LAD (Hannan et al. 2005).

1.2.2.2. Bypass-Chirurgie

1.2.2.2.1. Geschichte und Technik

Das wesentliche Ziel eines koronarchirurgischen Eingriffes ist es, die arterielle Durchblutung zu sichern, indem Stenosen im Herzkranzsystem überbrückt werden. Erste Versuche, die linke Arteria mammaria interna (LIMA) ins Myokard zu implantieren (Vineberg-Operationen), in der Hoffnung, dass sich genügend Gefäßsprossen ausbilden, die das Myokard besser mit Blut versorgen, fanden in den 50-er Jahren statt. Der große Durchbruch erfolgte Ende der 60-er Jahre mit Favoloro und Effler. Hier wurden lange umgedrehte Segmente der Vena saphena aus den Beinen als Überbrückungsgefäß zwischen Aorta und den distalen Koronargefäßen verwendet. Während der 70-er und 80-er Jahre wurden Bypassoperationen zunehmend sicherer. Dies lag, neben der zunehmenden Erfahrung der Operateure, an der Verbesserung der mikrochirurgischen Instrumente und an der Fortentwicklung der kardialen Anästhesie zur Subdisziplin. Insbesondere wurde der Schutz des Myokards während der Operation durch eine Kombination aus Herzstillstand und der Verwendung myokardprotektiver Lösungen verbessert. Dies erlaubte extensive

Rekonstruktionen auch schwerer Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen. Die wichtigste technische Veränderung in den 80-er Jahren war die Ablösung der Venengrafts durch arterielle Grafts. Der Bypass zwischen Aorta und der LAD wird statt durch die Vena saphena in den meisten Fällen durch die LIMA hergestellt. Arterielle Grafts bleiben vor allem langfristig (nach fünf Jahren und mehr) länger offen und weisen weniger und unproblematischere arteriosklerotische Veränderungen auf als Venengrafts. Da häufig mehrere Gefäße überbrückt werden müssen, kommen jedoch zusätzlich auch Venengrafts zum Einsatz. Der perioperative und langfristige Einsatz von antithrombotischen Medikamenten und die Gabe lipidsenkender Medikamente verbesserte auch die Resultate bei Venengrafts im Vergleich zu den 70-er Jahren (Lytle 2001).

Eine konventionelle Bypassoperation umfasst folgende Schritte:

- die Sternotomie, d.h. das Eröffnen des Brustbeins. Gleichzeitig werden von einem zweiten Chirurgen parallel ca. 60-70 cm der Vena saphena magna aus dem Unterschenkel entnommen. Der Wandaufbau der Unterschenkelvenen ist denen von Arterien am ähnlichsten. Wegen der Anordnung der Venenklappen muss die Vene um 180° gedreht werden. Das Perikard (Herzbeutel) wird geöffnet und die LIMA frei präpariert. Anschließend erhält der Patient Heparin.
- den Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine über die aufsteigende Aorta und den rechten Vorhof.
- kardioplegischer Stillstand: Nach Anschluss der Herz-Lungen-Maschine wird der Patient auf 32°C zur Verminderung des Sauerstoffbedarfs herabgekühlt. Es wird Eiswasser ins Perikard gegossen und das Herz zum Flimmern gebracht. Im Flimmern werden die entsprechenden Gefäßabschnitte präpariert. Durch die kardioplegischen Lösungen bei 4° C und hohe Kalium-Ionen-Anteile wird ein ischämischer Stillstand in der Diastole ermöglicht.
- die Beschaffung von Blutleitern (Venen und LIMA): Am Bypass werden die zu revaskularisierenden Kranzarterien freipräpariert. Grundsätzlich wird eine komplette Revaskularisierung angestrebt, d. h. alle Herzkranzarterien ab 1,5 mm Durchmesser und mehr als 50%-iger Stenose werden mit einem Bypass versehen. Von kompletter Revaskularisation wird gesprochen, wenn die 3-5 entscheidenden großlumigen Kranzgefäßabschnitte revaskularisiert worden sind. Beim Standardvorgehen werden mehrere Kranzgefäße revaskularisiert.

Durchschnittlich werden 1-3 Venen verwandt und auf die LAD die LIMA anastomosiert.

- die Anastomosierung: nach dem Klemmen der Aorta und im ischämischen Kreislaufstillstand, wird die periphere Anastomosierung durchgeführt. Sobald die distalen Anastomosen ausgeführt wurden, wird der Herzstillstand beendet.
- der Abgang von der Herz-Lungen-Maschine und der Sternumverschluss nach Eintreten der Blutgerinnung.

Perioperativ werden Antibiotika zur Prophylaxe von Wundinfektionen und Betablocker zur Vermeidung von Arrhythmien eingesetzt (Unger 1995, Lytle 2001, Leitz 2001).

Postoperativ wird zur Prophylaxe von Venengraftverschlüssen lebenslang ASS verordnet. Bei Patienten mit LDL-Werten über 100 mg/dL wird eine medikamentöse Lipidsenkung und eine fettarme Diät empfohlen, bei Rauchern eine Beratung zum Aufgeben des Rauchens durchgeführt (Eagle et al. 2004).

1.2.2.2. Kurzzeitmortalität und Komplikationen der Bypassoperation

Die ALKK führte von Juni 1997- März 1998 ein Register mit ca. 11 000 Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen, in dem mehr als 99% der Patienten in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität nachverfolgt wurden. Die-30-Tage-Mortalität aller Patienten mit isolierter Bypassoperation (n=7955) betrug 3,37%, die prozedurbezogene Mortalität, bei der auch später auftretende Todesfälle, die auf die Operation zurückzuführen sind, einbezogen werden 3,92% (Vogt et al. 2000). Modelle zur Risikostratifikation wurden zur Identifikation von Prädiktoren der kurzfristigen Mortalität anhand mehrerer großer Datensätze von insgesamt 172 000 Patienten, die zwischen 1986 und 1994 operiert wurden, eingesetzt. Sieben zentrale Variablen wurden identifiziert: Die Dringlichkeit der Operation (elektiv, dringend, Notfall), Alter, frühere Herzoperation, Geschlecht, Funktion des linken Ventrikels, Prozent-Stenose des linken Hauptstamms und Anzahl der Gefäße mit mehr als 70% Stenose. Die Variablen „Dringlichkeit der Operation“, „Alter“ und „frühere Bypassoperation“ hatten die größte Prädiktionskraft, die Variablen, die die koronare Anatomie beschrieben, die geringste. So hat eine 80-jährige Frau mit einer EF<40% bei elektiver CABG, ohne frühere CABG und ohne weitere Risikofaktoren ein vorhergesagtes Sterberisiko von 4%.

Schwere Komplikationen, die bei der Bypasschirurgie auftreten, sind vor allem zerebrovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle oder neurologische Defizite und große Wundinfektionen sowie Nierendysfunktionen. Die Inzidenzen für neurologische Anomalitäten rangie-

ren zwischen 0,4% und 80% je nach Definition des Defizits. Neurologische Störungen werden auf Hypoxie, Embolien, Blutungen und metabolische Anormalitäten zurückgeführt. Postoperative neurologische Defizite werden in zwei Typen eingeteilt: Als Typ-1-Defizite werden fokale große neurologische Defizite (Schlaganfall), Stupor und Koma, als Typ-2-Defizite eine Verschlechterung der intellektuellen Funktionen bezeichnet. Eine prospektive Beobachtungsstudie an 24 Institutionen mit 2108 Patienten ergab eine Inzidenz von insgesamt 6,1% neurologischer Defizite, die mit 3,1% Typ-1-Defiziten und 3,0% Typ-2-Defiziten gleich verteilt waren. Patienten mit Typ-1-Defiziten hatten eine Mortalität von 21%, Patienten mit Typ-2-Defiziten von 10%. Zusätzlich hatten Patienten mit neurologischen Defiziten doppelt solange Krankenhausaufenthalte und eine sechsfach höhere Wahrscheinlichkeit, in ein Pflegeheim entlassen zu werden (Roach et al. 1996). Prädiktoren für beide Typen sind fortgeschrittenes Alter, insbesondere über 70 Jahre und Bluthochdruck. Als Prädiktoren für Typ-1-Defizite erwiesen sich das Vorhandensein proximaler Arteriosklerose an der Aorta, frühere neurologische Erkrankungen, die Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Diabetes, Hypertension in der Anamnese, instabile Angina in der Anamnese und zunehmendes Alter. Der stärkste Prädiktor des Schlaganfalls nach CABG, proximale Arteriosklerose an der Aorta, stützt die Hypothese, dass die Freisetzung von atheromatösem Material während der Manipulation der Aorta die Hauptursache der Komplikation ist. Frühere neurologische Erkrankungen und Diabetes sind wahrscheinlich Marker für marginalen zerebralen Blutfluss, Veränderungen der vasomotorischen Autoregulation des ZNS oder für diffuse Arteriosklerose. Der Einsatz einer IABP ist wahrscheinlich mit einem höheren Risiko atheromatöser Embolien korreliert und wird oft bei Patienten mit systemischer Hypoperfusion eingesetzt, was beides Schlaganfälle verursachen kann. Prädiktoren für Typ-2-Defizite sind Alkoholkonsum, Dysrhythmien, Bluthochdruck, frühere CABG, periphere vaskuläre Erkrankung oder Herzinsuffizienz. Die enzephalopathischen Veränderungen könnten nicht nur mit Mikroembolien, sondern auch mit der Mikrozirkulation des Gehirns zusammenhängen. Typ-2-Komplikationen treten häufiger nach Perioden von zu niedrigem Blutdruck oder inadäquater Perfusion beispielsweise durch kardiopulmonalen Bypass auf. Dies sind Ansatzpunkte für die Off-pump-CABG, bei der man sich durch Vermeidung der Kannulation und des kardiopulmonalen Bypasses eine Verringerung der Typ-2-Komplikationen erhofft (Eagle et al. 2004).

Mediastinitis, die Infektion der tiefen sternalen Wunde nach Bypasschirurgie, tritt bei ca. 1%-4% der Patienten auf und ist mit einer Mortalität von fast 25% verbunden. Fettleibigkeit, Diabetes und frühere Herzchirurgie erhöhen das Risiko des Auftretens für eine Mediastinitis.

Renale Dysfunktion nach CABG ist ebenfalls bekannt. Eine renale Dysfunktion, definiert als Serumkreatinin von 2,0 mg/dL oder größer oder einer Zunahme des Serumkreatininspiegels von 0,7 mg/dL gegenüber dem präoperativen Status trat in einer Multizenterstudie mit 2222 Patienten bei 7,7% der Patienten auf, 18% dieser Patienten wurden dialysepflichtig. Die Mortalität bei Patienten ohne renale Dysfunktion betrug 0,9%, 19% bei Patienten mit nichtdialysepflichtigen renalen Dysfunktionen und 63% bei dialysepflichtigen Patienten. Präoperative Risikofaktoren für eine renale Dysfunktion waren fortgeschrittenes Alter, moderate oder schwere Herzinsuffizienz, frühere CABG Diabetes-Typ-1 und vorbestehende Nierenerkrankungen (Eagle et al. 2004).

1.2.2.2.3. Langzeitprognose

Im Follow-up von 8221 Patienten des CASS-Registers wurden Überlebensraten von 96%, 90%, 74%, 56% und 45% nach einem Jahr, fünf, zehn, 15 und 18 Jahren nach der Operation berichtet. Das Alter hat den größten Einfluss auf das Überleben. So haben ältere Patienten zwar im Vergleich zu jüngeren Patienten ein höheres Mortalitätsrisiko, jedoch im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollen bessere Überlebensraten. Dieser Effekt beginnt ca. ab dem 60. Lebensjahr. Die Funktion des linken Ventrikels ist das wichtigste kardiale Merkmal hinsichtlich des Überlebens. In den meisten Studien haben eine Stenose des linken Hauptstammes, proximale LAD-Stenose und die Anzahl der Arterien mit signifikanter Stenose ebenfalls das Langzeitüberleben beeinflusst (Lytle 2001). Die Verwendung von LIMA-Grafts gegenüber Venengrafts für die LAD verbessert ebenfalls die Überlebensraten. Insbesondere nach fünf Jahren haben Patienten mit LIMA deutlich bessere Überlebensraten: nach 10 Jahren ca. 88% gegenüber 77%, nach 16 Jahren ca. 68% gegenüber 52% (Cameron et al. 1996). Risikofaktoren für Arteriosklerose verringern - ebenfalls das Langzeitüberleben nach Bypasschirurgie, insbesondere Rauchen, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck und Diabetes. Durch das Aufgeben des Rauchens lässt sich die Prognose eines Nichtraucherers erzielen (Lytle 2001).

Prädiktoren für das Wiederauftreten von Angina und von kardialen Ereignissen z. B. Myokardinfarkten wurden ebenfalls identifiziert. Als Prädiktoren für Wiederauftreten von Angina erwiesen sich weibliches Geschlecht, Fettleibigkeit, Bluthochdruck vor der Operation und wenn kein LIMA-Graft verwendet wurde. Letzteres war auch der einzige Prädiktor für das Auftreten jeglichen kardialen Ereignisses. Diese Ereignisse treten verstärkt nach 5-10 Jahren nach der Operation auf und gehen anscheinend mit dem graduellen Verschluss von Venengrafts einher. Etwa die Hälfte der Venengrafts ist nach zehn Jahren verschlossen (Eagle et al. 2004).

Bei einem Teil der Patienten mit Bypassoperation wird eine Reoperation notwendig. Eine Studie mit Bypasspatienten aus den 70-er Jahren zeigte Reoperationsraten von 2,7%, 11,4% und 17,3% nach fünf, zehn und zwölf Jahren. Die Verwendung von LIMA-Grafts, die Verfügbarkeit der PCI und eventuell auch die Kontrolle von Risikofaktoren hat die Rate der Reoperationen heute jedoch verringert. Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen, unterscheiden sich deutlich von Patienten bei der ersten Operation. Typischerweise liegt die Erstoperation mehr als zehn Jahre zurück, wobei bereits Dreigefäßerkrankung bei der Erstoperation vorlag und die Notwendigkeit der Operation wenigstens zum Teil durch ein verschlossenes Venengraft bedingt ist. Die Arteriosklerose ist meist weit fortgeschritten und die Prävalenz von Arteriosklerose an Aorta, linkem Hauptstamm und schwerer distaler kardiovaskulärer Erkrankung ist höher als bei Erstpatienten. Einige Areale des Myokardiums werden durch arterielle Grafts und durch arteriosklerotische Venengrafts versorgt. Für erstere ist die Verletzungsgefahr während der Operation größer und arteriosklerotische Venengrafts weisen höhere Embolie- und Thrombosegefahr auf als native Gefäße mit Arteriosklerose. Die Funktion des linken Ventrikels ist ebenfalls häufig abnormal. Das kurzfristige Operationsrisiko ist höher. Die Mortalität von Reoperationen des STS-Registers für Reoperationen zwischen 1980 und 1990 lag bei 7,14% und Studien der Cleveland Clinic Foundation haben ein Risiko von 3-4% bei einer ersten Reoperation von 1967 bis zur Gegenwart gefunden (Lytle 2001).

1.2.2.2.4. Neue Entwicklungen

Neue Ansätze in der Bypasschirurgie sind vor allem darauf ausgerichtet, die Sternotomie durch kleine Einschnitte zu ersetzen und / oder die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zu vermeiden. So sind zerebrale Mikroembolien, Embolisationen aus dem Bereich der Aorta und immunologische Reaktionen des Körpers auf die extrakorporale Zirkulation, die zu Lungenödemen führen können, durch die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine bekannt. Die Bypasschirurgie ohne Herz-Lungen-Maschine wird als Off-pump-Bypasschirurgie (OPCAB) bezeichnet. Hierbei wird die Operation am schlagenden Herzen durchgeführt. Eine einwandfreie Anastomosierung eines Grafts mit einer Koronararterie ist bei schlagendem Herzen schwieriger. Es wurde ein Haltesystem für den Herzmuskel entwickelt, das es erlaubt, Teile des Myokards zu fixieren, ohne die Auswurfleistung des Herzens kritisch zu beeinträchtigen. Diese Methode kann sowohl bei einer konventionellen Sternotomie als auch einem minimalinvasivem Zugang verwendet werden. Bei der Minithoraktomie wird häufig ein Einschnitt zwischen 4. und 5. Rippe oder eine partielle Sternotomie des unteren Brustbeins durchgeführt. Darüber hinaus gibt es noch weitere Verfahren, die über zwei bis drei Stichinzisionen spezielle Optiken und Instrumente einführen.

Minimalinvasive Verfahren bzw. Off-Pump-Verfahren haben das Ziel die nachoperative Morbidität und Letalität zu verringern. Kürzere Nachbeatmungszeiten, ein kürzerer Aufenthalt auf Intensiv- und Normalstation, weniger peripher- und zentralnervöse Folgeerscheinungen und der weitgehende Verzicht auf Bluttransfusionen und eine Verringerung der Kosten werden erwartet. Nachteil eines beschränkten Zugangs sind die begrenzte Zahl an Koronargefäßen, die durch eine Inzision mit einem Graft versorgt werden können. Minimalinvasive Verfahren stellen höhere Ansprüche an den Operateur, eingeschränkte Sichtverhältnisse erschweren das Auffinden und die Identifikation der Koronargefäße. Die Anastomosierung am schlagenden Herzen durchzuführen, ist schwieriger. Eine komplette Revaskularisierung bei Mehrgefäßerkrankung ist problematisch (Laas 2001).

1.2.2.3. PCI und Stenting

1.2.2.3.1. Geschichte

Mitte der 60-er Jahre wurde die Angioplastie zuerst zur Aufdehnung peripherer Arterienstenosen benutzt. Dadurch angeregt, entwickelte Andreas Grüntzig aus der Schweiz die koronare Ballonangioplastie als alternative Revaskularisierungsmethode zur Bypasschirurgie. Die ersten Anwendungen bei Koronarstenosen am Menschen erfolgten intraoperativ während Bypassoperationen. Die erste perkutane koronare Ballondilatation (PTCA) wurde von Grüntzig 1977 in Zürich durchgeführt. Gleichzeitig wurde die Methode ab 1978 von Myler und Sertzer in den USA etabliert. Technische Verbesserungen wie die Einführung eines Führungsdrahtes, der einen permanenten Zugang zum Gefäßlumen sicherte (1981), die Steuerbarkeit des Führungsdrahtes, die wesentlich zur vereinfachten Navigation in den Koronarien beitrug (1982) und das Monorail-Prinzip, das den schnellen Ballonaustausch über einen kurzen Führungsdraht durch einen einzelnen Operateur ermöglicht (1986), führten zur kontinuierlichen Verbesserung der Technologie und zum Absinken der Komplikationsraten. 1986 wurde der erste Koronarstent, eine endoluminale Gefäßprothese aus Metall, implantiert, der drohende Gefäßverschlüsse verhinderte und auch die Restenoserate verminderte. Die Entwicklung digitaler Röntgenanlagen trug mit verbesserter Bildqualität und reduzierter Strahlenbelastung und der Ermöglichung einer sofortigen Auswertung am Bildschirm ebenfalls entscheidend zur Qualitätsverbesserung bei (Eberli et al. 2001). Auch in den 90-er Jahren erfolgten weitere Fortschritte: So wurden Bailoutstenting zur Behandlung großer Gefäßdissektionen, das Hochdruckstenting zur Verminderung von Stentmalappositionen, die periprozedurale Behandlung mit Thienopyridinen (Ticlopidin, Clopidogrel) und von Glycoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren zur Vermeidung von thrombotischen Komplikationen eingeführt. Außerdem wurden Schutzsysteme entwi-

ckelt, um Embolien durch freigesetzte Plaquereste und damit Myokardinfarkte zu vermeiden. Die neueste Entwicklung zur Verringerung der Restenose stellen die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Medikamente-freisetzende Stents dar. (Ellis 2003).

1.2.2.3.2. Technik

Die Ballonangioplastie führt zu einer Erweiterung des koronararteriellen Lumens im Bereich der Stenose. Die radiale Kraft des aufgeblasenen Ballons bewirkt eine Denudierung des Endothels mit unterschiedlich ausgeprägter Ruptur der arteriosklerotischen Plaque. Die Plaque und die Intima werden von der darunterliegenden Media losgelöst, die Media und Adventitia werden gedehnt, was eine aneurysmatische Erweiterung der Gefäßwand bewirkt. Stents bewirken eine Abstützung der Gefäßwand, erhalten den Lumengewinn aufrecht und verhindern Komplikationen, die aus der Dissektion der Gefäße resultieren (Eberli et al. 2001).

Für die Intervention werden eine intraarterielle Schleuse, ein Führungskatheter, ein Führungsdraht und ein Ballonkatheter, gegebenenfalls mit Stent, benötigt. Die vaskuläre Schleuse sichert den arteriellen Zugangsweg und ermöglicht einen schnellen Austausch verschiedener Kathetertypen, verhindert die Deformierung der Katheterspitze, erlaubt ein Monitoring des arteriellen Blutdrucks und die Medikamentenapplikation. Der interventionelle Führungskatheter besitzt einen Dreischichtenaufbau: die innere mit Teflonbeschichtete Wand, in die der Führungsdraht eingeführt wird, eine mittlere Schicht aus einem Keflar- oder Stahlgeflecht, das dem Katheter Steifigkeit verleiht und gegen Verformung und Bruch schützt, und eine äußere Wand aus Polyäthylen oder Polyurethan. Der innere Durchmesser wird je nach Durchmesser des Koronarostiums und den zur Verwendung beabsichtigten intrakoronaren Geräten (Ballon, Stent, IVUS) zwischen 5-7 F (1 French=0,33 mm) gewählt. Die Führungskatheter werden mit verschiedenen vorgeformten Kurven angeboten, die entsprechend der zu behandelnden Koronararterie und der zu passierenden Ostien ausgewählt werden. Koronare Führungsdrähte sind kleinkalibrige, steuerbare Drähte, über die der Ballonkatheter in die Stenose geführt wird. Sie werden durch den Führungskatheter in die Koronararterie vorgeschoben durch die Stenose navigiert und im distalen Gefäßsegment positioniert. Ist die Stenose passiert, sichert der Führungsdraht den Zugang zum stenosierten Gefäß und erlaubt den schnellen Austausch von Ballons und anderen intrakoronaren Geräten. Der Führungsdraht hat in der Regel einen Durchmesser von 0,014 inch. Der Ballonkatheter ist das zentrale Werkzeug für die Ballonangioplastie und das Stenting. Er besteht aus einem Schaft, einem Lumen für den Führungsdraht, einem Insufflationskanal und dem eigentlichen Ballonende. Je nach Material

besitzt der Ballonkatheter mehr Steifigkeit oder Flexibilität und unterschiedliche Spitzenprofile werden verwendet, um ein optimales Resultat zu erreichen. Der Insufflationskanal erlaubt eine schnelle Füllung oder Entleerung einer Mischung aus Kontrastmittel und Kochsalzlösung. Das Plastikmaterial des Ballons bestimmt dessen Dehnbarkeit unter Druckanstieg. Unter Nominaldruck wird der Druck verstanden, der zum Erreichen des normalen Ballondurchmessers erforderlich ist (3-10 atm). Der Berstungsdruck gibt den Druck an, bis zu dem der Ballon sicher aufgeblasen werden kann. In ungebrauchtem Zustand haben die heutigen Ballonkatheter einen Durchmesser von unter einem Millimeter. Der Ballondurchmesser wird analog des geschätzten Gefäßdurchmessers im Verhältnis 1:1 gewählt. Ist die Implantation eines Stents geplant, wird ein Ballon-Gefäßdurchmesserverhältnis von 1,1-1,2:1 empfohlen. Ein Verhältnis $> 1,2:1$ sollte wegen des Risikos einer obstruktiven Gefäßdissektion und einer Gefäßperforation vermieden werden. Koronare Ballonkatheter sind in Längen von 10 bis 60 mm und inflatableren Durchmessern von 1,5 bis 6,0 mm in 0,25-mm-Schritten erhältlich (Eberli et al. 2001).

Neben Koronarstents, die durch Ballondilatation positioniert und expandiert werden, sind hier noch selbstexpandierende Stents zu erwähnen, die jedoch nur selten verwendet werden. Diese Stents werden in komprimiertem Zustand auf einem Katheter zusammengehalten und expandieren durch die mechanische Rückstellkraft des Stents nach der Freisetzung vom Katheter.

Häufig wird eine PTCA unmittelbar im Anschluss an eine diagnostische Koronarangiografie durchgeführt, da dies eine Reihe von Vorteilen mit sich bringt. Kardiale Ereignisse während einer Wartezeit sind ausgeschlossen, die unangenehmen Nebenwirkungen wie Bettruhe in Rückenlage und Druckverbände werden nur einmal erforderlich. Die Strahlenbelastung ist reduziert und das Katheterlabor kann Zeit und Material sparen. Nach der Sedierung des Patienten wird die antithrombotische Medikation (ASS und Clopidogrel) spätestens zu Beginn des Eingriffs gegeben. Danach wird soviel Heparin gegeben, dass die Koagulationszeit von über 300 s erreicht wird. Nitroglycerin wird zur Weitstellung der Koronargefäße und zur Prophylaxe gegen Koronarspasmen ebenfalls verabreicht (Eberli et al. 2001). Bei akuten Koronarsyndromen sind Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren empfohlen (Silber et al. 2005).

Nach der Lokalanästhesie erfolgt der vaskuläre Zugang meist über die rechte Femoralarterie. Die intraarterielle Schleuse wird angebracht. Das Koronargefäß wird mit dem Führungskatheter möglichst schonend intubiert und eine koaxiale Ausrichtung der Katheterspitze im Koronarostium angestrebt. Ein steuerbarer Führungsdraht wird in den Führungskatheter bis zum Koronarostium vorgeschoben. Unter fluoroskopischer Kontrolle

wird der Führungsdraht durch die Stenose gesteuert und möglichst weit in das distale Koronararteriensegment vorgeschoben. Nach zufriedenstellender Positionierung des Führungsdrahts wird ein geeigneter Ballonkatheter in die zu behandelnde Stenose vorgeschoben. Nach erfolgreicher Platzierung des Ballons in der Stenose wird dieser mit 3-10 atm für 45-90 s aufgeblasen. Die Dauer der Insufflation ist durch die Symptomatik des Patienten (Angina pectoris, Hypotonie, Arrhythmie) begrenzt. Danach wird der Ballon durch Sog entleert. Bei Verwendung eines Stents ist der Stent auf dem Ballon montiert. Die Implantation des Stents erfolgt mit hohen Drücken zwischen 10-14 atm (Eberli et al. 2001). Es kann eine Vordilatation vor dem Stenting erfolgen und gegebenenfalls bei unvollständiger Expansion des Stents auch eine Nachdilatation. Nach Kontrolle des Ergebnisses und Deflation des Ballons werden alle Instrumente entfernt. Der Verschluss des Zugangs an der Femoralarterie erfolgt über manuelle Kompression und einen Druckverband oder ein Verschlussystem. Zur Prävention von Stentthrombosen wird bei konventionellen Stents zusätzlich zur unbegrenzten ASS-Gabe für 2-4 Wochen Clopidogrel gegeben.

1.2.2.3.3. Kurzfristige Mortalität und Komplikationen von PTCA und Stenting

Die Krankenhausletalität betrug im PTCA-Register der ALKK, das ca. ein Viertel aller deutschen PCI-Prozeduren umfasst, zwischen 1993 und 2000 zwischen 0,09 und 1,4% bei allen PCI und zwischen 0,5% und 0,7% bei elektiven PCI, wobei das Risikoprofil der Patienten im Lauf der Jahre ungünstiger geworden war (Vogt et al. 2002). Das QuiK-Register des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen umfasst ca. 60% aller durch niedergelassene Kardiologen oder Belegärzte durchgeführte PCI, die insgesamt etwa 14% aller PCI in Deutschland ausmachen. Die Letalität in den Jahren 1999-2002 lag hier zwischen 0,2 und 0,3% (Levenson et al. 2003). Die Krankenhausletalität in verschiedenen PTCA-Registern in den USA und Großbritannien zwischen 1977 und 1998 mit insgesamt mehr als 190 000 PCI lag zwischen 0,7 und 1,9%. Die meisten Todesfälle bei elektiver PCI sind direkte Folge von Verschlüssen der Koronararterie und häufig mit dem Ausfall des linken Ventrikels assoziiert. Prädiktoren für eine erhöhte Sterblichkeit sind fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes, früherer Myokardinfarkt, Mehrgefäßerkrankung, Erkrankung des linken Hauptstamms oder eines anderen vitalen Gefäßes, ein großes Myokardareal, das durch das stenosierte Gefäß versorgt wird, bestehende Einschränkung der Funktion des linken Ventrikels oder der Nierenfunktion (Smith et al. 2001).

Weitere Komplikationen sind Myokardinfarkte, deren Inzidenz auch von der Definition des Myokardinfarktes abhängig ist. Werden nur Q-Zacken-Infarkte berücksichtigt, so wurden

in den o. g. Registern aus USA und Großbritannien Werte zwischen 1,6% und 4,8% berichtet (Smith et al. 2001). Im PTCA-Register der ALKK wurde ein MI beim Überschreiten des dreifachen Werts der oberen Grenze der normalen Konzentration der CK-MB definiert, was eigentlich mit höheren MI-Inzidenzen verbunden sein müsste. Hier betrugen die Werte zwischen 1993 und 2000 zwischen 2,2% und 1,0% mit abnehmender Tendenz in späteren Jahren. Hier ist darauf zu verweisen, dass die Vollständigkeit der Angaben im Register nicht überprüft werden (Vogt et al. 2002). Risikofaktoren für das Erleiden eines PTCA-induzierten Myokardinfarktes sind die Verwendung eines Artherektomiekatheters, PTCA eines venösen Bypassgrafts, ein vor kurzem abgelaufener Myokardinfarkt, eine Mehrgefäßintervention, ein schlechtes Initialresultat, eine hochgradige Ausgangsläsion und eine technische Komplikation wie vorübergehender Gefäßverschluss, Seitenastverschluss oder länger andauernde Hypotonie.

Die Notwendigkeit zur Notfall-CABG aufgrund akuter Koronarverschlüsse hat sich seit 1977 von 10% auf unter 1% verringert (Eberli et al. 2001). Die Inzidenz der Notfall-CABG betrug 1977-81 und 1985-86 im NHLBI-Register 5,8%. In den Jahren 1997-98 betrug sie nur noch 0,4%. Zum einen haben sich Koronarstents als effektive Methode zur Behandlung akuter Koronarverschlüsse erwiesen, zum anderen hat sich die Indikationsstellung für Notfall-Bypasschirurgie geändert, weil das Gesamtrisiko bei einem bereits stattfindenden Myokardinfarkt durch eine Bypassoperation als erhöht betrachtet wird (Eberli et al. 2001).

Hauptursache für Komplikationen bei PTCA ohne Stenting ist der akute Gefäßverschluss, dessen Inzidenz zwischen 4-8% liegt und dessen Auftreten weitgehend auf die ersten 12 Stunden nach Intervention beschränkt ist. Bei sofortiger, effektiver Behandlung ist die Langzeitprognose normal, wenn keine signifikante CK-Erhöhung festzustellen ist. In 95-100% ist eine Stentimplantation erfolgreich. Drei pathophysiologische Mechanismen können dem akuten Gefäßverschluss zugrunde liegen: Erstens die Dissektion bzw. ein Hämatom in der Gefäßwand in ca. 80% der Fälle zweitens eine Thrombose in 20% der Fälle, drittens Koronarspasmen, die jedoch leicht verhütbar sind und keine Rolle spielen. Die Koronardissektion, die prinzipiell den therapeutischen Nutzen der PTCA ausmacht, wird erst zur Komplikation, wenn eine obstruktive Dissektionsmembran oder ein Hämatom in der Gefäßwand den Blutfluss behindert. Durch den gezielten Einsatz von Stents kann das Risiko eines akuten Gefäßverschlusses auf 1-2% minimiert werden. Die Verletzung des Endothels durch die Plaqueruptur und der Kontakt mit dem Blutstrom können zur Aktivierung von Blutplättchen und Thrombin und zur Ausbildung eines das Gefäß verschließenden

den Thrombus führen. Hier hat sich zusätzlich zum Stenting der Einsatz von Glycoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren als wirksam erwiesen (Eberli et al. 2001).

Koronarperforationen oder -rupturen sind weitere seltene, aber mit einer Letalität bis zu 10% schwerwiegende Komplikationen. Blutungen und Hämatome können auch am arteriellen Zugang auftreten. Clopidogrelgaben erhöhen das Blutungsrisiko. Ebenso kann durch das Kontrastmittel meist bei Patienten mit bereits vorgeschädigten Nieren eine Niereninsuffizienz ausgelöst werden.

Eine spezielle Komplikation bei Stentimplantation sind akute und subakute Stentthrombosen. Sie haben fast immer schwere ischämische Komplikationen wie Myokardinfarkt (60%-70%) oder Tod (20%-48%) zur Folge (Kereiakes 2004). Die Inzidenz von Stentthrombosen bei derzeitigen Implantationstechniken und antithrombotischer Therapie mit ASS und Clopidogrel liegt bei elektiven PCI mit konventionellen Stents unter 1%. Im Gegensatz zum akuten Gefäßverschluss bei PTCA sind akute Stentthrombosen wenige Stunden nach dem Eingriff sehr selten. Sie sind meist auf unvollständig expandierte Stents oder eine verbleibende Dissektion zurückzuführen. Subakute Stentthrombosen treten häufig erst nach der Entlassung des Patienten mit einer Verzögerung bis zu 30 Tage nach der Intervention auf. Das Risiko ist am höchsten 2-5 Tage nach PCI. Eine Stentthrombose manifestiert sich meist in einem Myokardinfarkt. Es sollte eine sofortige Rekanalisation erfolgen. Aber auch wenn diese erfolgt, kommt es in der Mehrheit der Fälle zu einem Myokardinfarkt unterschiedlichen Ausmaßes (Eberli et al. 2001, Reynolds et al. 2002, Cutlip et al. 2001). Der pathophysiologische Mechanismus der Stentthrombose ist nicht vollständig geklärt. Es sind auf jeden Fall mehrere Faktoren beteiligt. Erstens spielen materialbezogene Faktoren eine Rolle: Die Thrombogenität von Stentmaterial, Stentdesign und Oberflächenbeschichtung sowie Wechselwirkung mit zusätzlichen Therapien wie z. B. mit Medikamenten oder der Brachytherapie. Bei konventionellen Stents gab es bisher keine Hinweise, dass einzelne Stenttypen mit höheren Inzidenzen von Stentthrombosen verbunden sind, allerdings war in einer Studie ein Design mit offenen Zellen mit einer stärkeren Aktivierung von Blutplättchen innerhalb von 30 Tagen assoziiert, als ein Stentdesign mit geschlossenen Zellen. Heparinbeschichtete Stents scheinen geringere Thromboseinzidenzen zu haben, während Medikamente-freisetzende Stents durch Verzögerung der Endothelialisierung mit höherer Thromboseinzidenz verbunden sein könnten. Als patienten- und läsionsbezogene Faktoren sind kleine Gefäßdurchmesser, lange Läsionen, akutes Koronarsyndrom und instabile Angina, lokale Aktivität der Blutplättchen oder der Koagulation, verminderter koronarer Blutfluss und eine eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels, sowie fortgeschrittenes Alter und Diabetes melli-

tus mit höherem Risiko für eine Stentthrombose assoziiert. Als prozedurbezogene Faktoren haben sich verbleibende Dissektionen, längere Stentlänge, überlappende Stents, ein kleiner finaler Lumendurchmesser, die Verwendung mehrerer Stents, die Kombination von Stents mit verschiedenem Stentdesign, ein durchgehend niedriger Blutfluss, unvollständige Stentapposition, ein Thrombus im Stent in Kombination mit unvollständiger Expansion des Stents, kleines finales Lumen in Kombination mit Dissektionen, Thrombus und Gewebeprolaps erwiesen (Honda 2003).

1.2.2.3.4. Restenose

Unter Restenose wird die Verringerung der Lumengröße nach erfolgreicher Erweiterung des Lumens nach PCI verstanden. Beim gegenwärtigen Forschungsstand werden drei Mechanismen unterschieden: Elastische Rückstellung, negative Remodellierung und die Neubildung von Intima durch Zellproliferation. Der erste Prozess findet unmittelbar im Anschluss an die Ballondilatation statt. Die Überdehnung der elastischen Fasern der Gefäßwand durch den Ballonkatheter wird durch eine Rückstellung der Fasern beantwortet, die zum partiellen Verlust des gewonnenen Lumens führt. Die Entkleidung des Endothels und die Exposition subintimaler Komponenten führen zur Anlagerung und Aggregation von Blutplättchen, zur Bindung von Fibrinogen und zur Thrombusbildung. Der Thrombus kann als Gerüst für die Einwanderung glatter Muskelzellen dienen, die Matrix und Kollagen synthetisieren und den Thrombus reorganisieren und so ein Substrat für eine Neubildung von Intima darstellen. Aktivierete Blutplättchen setzen mitogene und chemotaktische Substanzen frei, die die Einwanderung und Teilung von glatten Muskelzellen in den verletzten Bereichen anregen. Mediatoren von Entzündungsreaktionen und zelluläre Elemente setzen eine Reihe komplexer Ereignisse in Gang, die Matrixproduktion und Zellproliferation bewirken. Schließlich führt Remodellierung zu einer Konstriktion und Verringerung der Lumengröße. Es handelt sich um einen graduellen dynamischen Prozess, der durch die Myofibroblasten der Adventitia vermittelt wird und nicht mit einer Zunahme des Gewebevolumens verbunden ist. Die beiden mechanischen Komponenten der Restenose, die elastische Rückstellung und die negative Remodellierung können durch die Implantation von Stents reduziert werden. Die Stimulation von Zellproliferation findet jedoch auch beim Stenting statt und führt zur In-stent-Restenose. Im Unterschied zur Ballonangioplastie beruht die Restenose nach Stenting hauptsächlich auf neointimaler Proliferation. Der Großteil der In-stent-Restenose besteht aus extrazellulärer Matrix, Proteoglykanen und Kollagen und nur zu 11% aus Zellen. Eine stärkere neointimale Proliferation ist mit einem tieferen Eindringen der Stentstreben in die Media assoziiert, darüber hinaus ist das Zerreißen der Media und das Eindringen in den Lipidkern durch die Stentstreben mit einer höheren

Anzahl inflammatorischer Zelltypen verbunden als der Kontakt der Streben mit fibröser Plaque (Fattori et al. 2003).

In klinischen Studien wird zwischen angiografischen und klinischen Restenosen unterschieden. Angiografisch lässt sich die prozentuale Verengung des Lumendurchmessers des behandelten Gefäßes quantifizieren. Eine Verengung von 50% oder mehr stellt eine signifikante (Re-) Stenose dar. Die Anzahl der Fälle (Patienten oder Läsionen) mit mindestens 50% Verengung, bezogen auf alle Fälle, wird als binäre Restenoserate bezeichnet. Angiografische Restenosen können klinisch irrelevant bleiben. Die Definitionen klinischer Restenosen beziehen sich nur auf Restenosen, die klinische Ereignisse nach sich ziehen.

Klinische Restenoseraten sind unterschiedlich definiert als erneute Revaskularisierung an der Zielläsion (target lesion revascularisation TLR), am Zielgefäß (target vessel revascularisation TVR) oder als Versagen des Zielgefäßes (target vessel failure), worin Tod durch kardiale Ursachen, Myokardinfarkt im durch das Zielgefäß versorgten Bereich und Zielgefäßrevaskularisierungen eingeschlossen sind.

Etwa die Hälfte der Patienten mit angiografischer Restenose haben klinische Restenoseereignisse (Cutlip et al. 2002). Der pathophysiologische Prozess der Restenosebildung ist innerhalb von sechs Monaten abgeschlossen. Cutlip et al. 2002 konnten jedoch zeigen, dass klinische Restenoseereignisse bei einem Follow-up von sechs Monaten ca. um 40% untererfasst werden, da eine Zeitverzögerung zwischen angiografischer und klinischer Manifestation bzw. der Wahrnehmung durch Patient und ärztliche Diagnostik besteht. Nach einem Jahr sind hingegen kaum noch klinische Restenosen zu erwarten.

Die Prädiktoren für angiografische und klinische Restenosen sind jedoch identisch: der finale minimale Lumendurchmesser nach PCI, der Referenzdurchmesser des behandelten Gefäßes, Läsions- und Stentlänge, Diabetes mellitus, instabile Angina, ein früherer Myokardinfarkt, Bluthochdruck und Rauchen (siehe 3.6.2). In einigen Studien haben sich auch das Stentdesign und die Dicke der Stentstreben sowie das Stenting mit mehreren Stents als Prädiktor für angiografische Restenosen erwiesen (Kastrati et al. 2001, Kastrati et al. 1997). Ein Ergebnis einer weiteren Studie war, dass sich Unterschiede in der Dicke der Stentstreben erst bei Patienten mit komplexen Läsionen zum Vorteil für dünnere Streben bemerkbar machen (Hausleiter et al. 2003). Das Ausmaß einer angiografischen Restenose ist selbst ein starker Prädiktor für eine klinische Restenose. Die Inzidenzen von Instent-Restenosen bei konventionellen Stents liegen zwischen 15-20% bei idealen Läsionen, können jedoch auch über 30%-60% in komplexen Läsionen, bei kleinen Gefäßen, diffuse

Arteriosklerose, Bifurkationsläsionen betragen. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Restenose nach Instent-Restenose erhöht (Fattori et al. 2003).

Eine Instent-Restenose wird entweder mit einer Ballondilatation, erneutem Stenting im betroffenen Stent oder Brachytherapie behandelt.

1.2.2.4. Medikamente-freisetzende Stents (Drug-eluting stents)

Die Effektivität und die Sicherheit von Koronarstents konnten durch Hochdruckimplantation und die begleitende medikamentöse Therapie mit Antiplättchenhemmern entscheidend verbessert werden. Die Instent-Restenose stellt nach wie vor ein quantitativ bedeutendes Problem des Stentings dar. Da der wesentliche pathophysiologische Prozess durch die Proliferation glatter Muskelzellen bedingt ist, bieten sich grundsätzlich Wirkmechanismen an, die die Zellteilung verhindern. So werden bei der Brachytherapie die Läsionen mit Beta- oder Gammastrahlern bestrahlt. Dieses Verfahren ist jedoch sehr aufwändig und blieb auf Instent-Restenosen beschränkt. Radioaktive Stents hingegen erwiesen sich wegen der verstärkten Restenosen an den Stentenden nicht als wirksam. Eine weitere Möglichkeit besteht im Einsatz von medikamentösen Wirkstoffen, die die Zellproliferation hemmen, aber die Endothelialisierung des Stents nicht verhindern. Die potenzielle Toxizität einer systemischen Therapie und die Unmöglichkeit, auf diesem Weg die erforderlichen Wirkstoffkonzentrationen an der behandelten Läsion zu erreichen, stimulierte die Suche nach Wegen der lokalen Wirkstoffapplikation. Applikationen durch den Ballonkatheter waren wegen der schnellen Auswaschung des Wirkstoffes bisher nicht erfolgreich. Medikamente-freisetzende Stents hingegen sind in der Lage entweder mit oder ohne Polymerbeschichtung über einen Zeitraum von mindestens drei Wochen, der erforderlich ist, um die Zellproliferation erfolgreich zu hemmen, den Wirkstoff freizusetzen (Sousa et al. 2003). Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Komponenten verschiedener Medikamente-freisetzender Stentsysteme.

Tabelle 16: Überblick, über die Komponenten von DES-Systemen, die kommerziell erhältlich sind oder für die randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten und ausreichenden Fallzahlen laufen

Stentname	Stentplattform	Beschichtung	Hersteller	Wirkstoff	klinische Studien
Cypher™	Bx Velocity	Poly-n-butyl-Methacrylat und Polyäthylenvinylacetat	Cordis, Johnson & Johnson	Rapamycin (Sirolimus)	keine Veränderung des Stents zwischen den verschiedenen Studien RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, ARTS II u. a.
Taxus™	NIR	Poly(lactid-co- Σ -caprolacton) copolymer	Boston Scientific	Paclitaxel SR-	TAXUS I
	NIRx Conformer			SR und MR, SR	TAXUS II, TAXUS III
	Express			SR	TAXUS IV-
				SR	TAXUS V
	Liberté			MR	TAXUS VI
RX ACHIEVE™	RX Multi-Link Penta	keine	Guidant/ Cook	Paclitaxel	ATLAS, OLYMPIC (Register) DELIVER I, DELIVER II
-	Supra G	keine	Cook	Paclitaxel	ASPECT
-	V-Flex Plus	keine	Cook	Paclitaxel	ELUTES
Endeavor™	Driver	Phosphorylcholin	Medtronic	ABT-578	ENDEAVOR I, II
Challenge™	S-Stent	bioabsorbierbare Polyhydroxysäure/	Biosensors/Guidant	Everolimus	FUTURE I, FUTURE II
Xience™ V	Multi-Link Vision	dauerhaftes Polymer, nicht näher spezifiziert	Guidant	Everolimus	SPIRIT I, II, III

SR= Slow-release-Kinetik MR=Moderate-release-Kinetik

1.2.2.4.1. Wirkstoffe

Es gibt eine Reihe von Wirkstoffen mit entzündungshemmenden, antimitotischen, anti-neoplastischen Eigenschaften oder solchen, die umgekehrt den Heilungsprozess durch die Endothelzellen fördern. Hier werden nur die Substanzen beschrieben, die bei den kommerziell erhältlichen DES verwendet werden oder die in DES verwendet werden, die bereits in randomisierten klinischen Studien mit klinischen Endpunkten mit ausreichend dimensionierter Stichprobengröße untersucht werden.

Alle im Folgenden beschriebenen Wirkstoffe setzen mit ihrer pharmakologischen Wirkung an bestimmten Schritten im Zellzyklus an. Die beiden zentralen Phasen der Zellteilung bestehen aus der Verdopplung der DNA in der Synthesephase (S-Phase) und der Mitose (M-Phase), die der eigentlichen Zellteilung vorausgeht und für die adäquate Aufteilung der DNA-Stränge und weiterer Zellkomponenten auf die Tochterzellen sorgt. Vor der Synthe-

sephase liegt eine längere Phase (Gap1-Phase G1), in der die Zelle, die für die DNA-Verdopplung erforderlichen Enzyme herstellt. In der G1-Phase kann die Zelle vor Eintreten in die Synthesephase auch in einer Ruhephase (G0) verharren. Schreitet sie fort zur S-Phase, in der die DNA-Stränge verdoppelt werden, erfolgt anschließend eine zweite Gap2-Phase (G2), in der unter anderem die Ausbildung des Spindelapparates erfolgt, die für die Durchführung der Mitose erforderlich ist. Nach der Mitose erfolgt die eigentliche Zellteilung.

1.2.2.4.1.1. Immunsuppressive Wirkstoffe

Sirolimus (Rapamycin) und seine Analoga Everolimus und ABT578 sind Immunsuppressiva, die sowohl entzündungshemmend als auch antiproliferativ wirken. Sirolimus ist ein natürliches Makrolidantibiotikum und wurde ursprünglich zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation zugelassen. Die beiden anderen Wirkstoffe sind synthetische Analoga. Alle drei hemmen die Passage der Zellen von der G1- in die S-Phase durch Blockieren einer Bindungsstelle (mammalian target of rapamycin mTOR) für zelleigene Enzyme, die die Progression zur S-Phase bewerkstelligen und wirken so zytostatisch. Neben den glatten Muskelzellen werden auch T- und B-Zellen, die die Entzündungsreaktionen vermitteln, gehemmt (Sousa et al. 2003). Everolimus besitzt eine 2- bis 3-fach geringere Bindungsaffinität an den Rezeptor, ist jedoch etwas lipophiler und könnte deshalb eventuell schneller von der Arterienwand absorbiert werden, wo es im Fettgewebe und der Plaque nahe der verletzten Stelle abgelagert wird (Rogers 2005).

1.2.2.4.1.2. Antineoplastische Wirkstoffe

Paclitaxel ist der bestuntersuchte und am häufigsten benutzte Wirkstoff aus dieser Gruppe. Er wird aus der pazifischen Eibe gewonnen und in der Chemotherapie gegen Krebserkrankungen eingesetzt. Paclitaxel verhindert die Ausbildung des Spindelapparates, der zur Zellteilung erforderlich ist. Der Zellzyklus wird in der Mitosephase blockiert. Zusätzlich könnte Paclitaxel die Angiogenese hemmen und den Zelltod fördern (Rogers 2005). Tierversuche mit hohen Paclitaxelkonzentrationen (200µg/Stent) zeigten verzögerte Heilung, Entzündungsprozesse und Fibrinablagerungen. Diese Studien gaben den Hinweis darauf, dass eine kontrolliertere Freisetzungskinetik erforderlich ist (Sousa et al. 2003).

1.2.2.4.2. Stentbeschichtung

Bisher wurden sowohl mit Polymer beschichtete Stentsysteme als auch Stents, auf die der Wirkstoff unmittelbar aufgetragen wird, entwickelt und eingesetzt. Die Polymerbeschichtung sorgt für eine adäquate Freisetzungskinetik des Wirkstoffs, muss aber wegen der sensiblen Platzierung im kardiovaskulären System eine Reihe von Sicherheitsan-

forderungen erfüllen. Polymere, die sich in anderen Körperteilen als sicher und biokompatibel erwiesen haben, können im Kontext von koronarem Stenting starke Entzündungsreaktionen hervorrufen. Selbst kleine Veränderungen bei den Stentstreben oder dem Material können insbesondere an Stellen mit tiefen vaskulären Verletzungen entzündungsfördernd wirken. Eine geeignete Polymerbeschichtung muss mehrere Kriterien erfüllen. Sie muss biologisch inert, nicht thrombogen, nicht entzündungsfördernd sein und die mechanischen Kräfte wie die plastische Deformation und die Manipulation, die bei der Implantation des Stents auftreten, dürfen weder die Oberfläche des Polymers beschädigen, so dass es zerbricht oder abbröckelt, noch die strukturellen Charakteristika des Stents verändern. Die Aktivität des Wirkstoffs darf nicht verändert werden, wobei auch die Notwendigkeit der Sterilisation und der langfristigen Stabilität berücksichtigt werden müssen. Eine gleichmäßige und kontinuierliche Wirkstofffreisetzung kann durch mehrere Kombinationsstrategien von Polymer und Wirkstoff erreicht werden: Die sogenannte Matrixstrategie kombiniert Polymer und den antiproliferativen Wirkstoff in einer Phase und diese wird homogen auf den Stent aufgetragen. Die Wirkstofffreisetzung beruht auf der Diffusion durch die Polymerschicht. Bei der Reservoirtechnik wird der Wirkstoff direkt auf den Stent aufgetragen und danach wird die Polymerschicht aufgetragen. Der Wirkstoff gelangt erst nach der Diffusion durch das Polymer an das Gewebe. Eine Kombination beider Verfahren ist ebenfalls möglich. Eine Mischung aus Polymer und Wirkstoff wird auf den Stent aufgetragen über diese noch eine Polymerschicht aufgetragen. Die Diffusionsraten durch jede der verschiedenen Polymerphasen bestimmt die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes. Polymerschichten können prinzipiell auch biologisch abbaubar sein, so dass der Wirkstoff auch durch den Abbau des Polymers freigesetzt werden kann. Außerdem gibt es auch noch die Möglichkeit auf eine Polymerschicht zu verzichten. Hier wird der Wirkstoff an die Oberfläche des Stents gebunden oder in Nanoporen oder makroskopische Mulden aufgenommen. Der turbulente Blutfluss oder der chemische Abbau setzen den Wirkstoff frei (Rogers 2005).

Als geeignete permanente synthetische Polymerbeschichtungen erwiesen sich bisher Poly-n-butyl-Methacrylat und Polyäthylenvinylacetat (Cypher™-Stent), sowie Poly(lactid-co- Σ -caprolacton) copolymer (Taxus™-Stent) und ein abbaubares Polymer der Polyhydroxysäure (Sousa et al. 2003, Grube et al. 2004).

1.2.2.4.3. Stentdesign

Der Stent selbst ist ebenfalls eine wichtige Komponente. Bereits bei konventionellen Stents wurde angenommen und untersucht, dass die Dicke der Stentstreben und deren

Architektur den Erfolg hinsichtlich der Restenosevermeidung beeinflussen (Rogers 2005). Neben den Eigenschaften konventioneller Stents, die Flexibilität, kleines Profil im nicht-expandierten Zustand, Visualisierbarkeit bei der Fluoroskopie, radiale Expansionskraft und Anpassung an die unterschiedliche koronare Anatomie verlangen, werden bei Medikamenten-freisetzenden Stents noch zusätzliche Anforderungen hinsichtlich der adäquaten und homogenen Freisetzung des Wirkstoffs gestellt. So scheint hierfür ein sogenanntes geschlossenes Zellendesign (closed cell design) günstiger als ein offenes Zellendesign. Geschlossene Stentzellen bewahren die gleiche Fläche in jeder Zelle des Stents gleichgültig wie gestreckt oder gestaucht der Stent in Umgebungen mit Biegungen oder exzentrischen Läsionen ist. Deshalb sollte ein geschlossenes Zellendesign eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffes an die Arterie ermöglichen. Bei offenem Zellendesign kann die Fläche, die eine Stentstrebe einschließt, beträchtlich variieren und dies würde bedeuten, dass bei gebogenem Stent die Außenfläche viel weniger mit Wirkstoff versorgt würde, es an der Innenseite der Biegung hingegen zu toxischen Dosierungen kommen könnte. Untersuchungen an verschiedenen konventionellen Stents hinsichtlich ihrer Eigenschaft einer homogenen Freisetzung von Wirkstoffen ergaben, dass eine homogene Verteilung über das gesamte Gefäß nicht erreicht wurde (Rogers 2005). Bei Wirkstoffen, die ein breites Fenster zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung besitzen wie Sirolimus, hat die gleichmäßige Verteilung eventuell keine so große Bedeutung wie bei Wirkstoffen mit engerem Abstand zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung wie dies für Paclitaxel angenommen wird. Allerdings hängt die Verteilung lipophiler Wirkstoffe wie Paclitaxel etwas weniger von der Stentgeometrie ab, als bei hydrophilen Substanzen. Die Trägerstents der bisher auf dem Markt befindlichen DES-Systeme verwenden ausschließlich Stents, die vorher bereits als konventionelle Stents eingesetzt wurden.

1.2.2.4.4. Eingesetzte DES-Stentsysteme

Im Folgenden werden die beiden derzeit kommerziell erhältlichen DES und DES, die bereits in großen randomisierten klinischen Studien mit klinischen Endpunkten erprobt werden, beschrieben.

1.2.2.4.4.1. Der Cypher™-Stent

Der Cypher™-Stent basiert auf dem Bx-Velocity-Metallstent. Er hat eine geschlossene Zellenarchitektur und eine Beschichtung, die eine Mischung aus zwei Dritteln nichtabbaubarem Polymer und einem Drittel Sirolimus ($140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) darstellt. Darüber befindet sich eine zweite Polymerschicht, die als Diffusionsbarriere dient. Die Polymerschicht ist $5 \mu\text{m}$ dick. 80% des Wirkstoffes werden in den ersten 30 Tagen freigesetzt, nach drei Monaten

ist die gesamte Wirkstoffmenge freigesetzt (Rogers 2005, Schuler 2004, Moses et al. 2003). Der Cypher™-Stent wird von Cordis Medizinische Apparate GmbH (Johnson & Johnson) hergestellt.

1.2.2.4.2. Der Taxus™-Stent

Für den Taxus™-Stent wurden verschiedene Metallstents verwendet, die einander sowohl in den randomisierten Studien als auch auf dem Markt ablösen. Nacheinander wurden der NIR-Stent (TAXUS I), der NIRx Conformer (TAXUS II, TAXUS III) und der Express-Stent (TAXUS IV-VI) eingesetzt. Der neueste Stenttyp, dessen Markteinführung für 2005 angekündigt wurde, ist der Liberté-Stent. Die Metallstents sind mit einer Polymer-Paclitaxel-Matrix beschichtet ohne Topcoating. Die Matrixschicht enthält $1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ Paclitaxel. Es gibt Taxus™-Stents mit verschiedenen Freisetzungskinetiken: In den meisten Studien wurde die slow-release-Variante verwendet und nur diese besitzt in USA und Europa eine Marktzulassung. Vom gesamten im Polymer eingebetteten Paclitaxel werden in der slow-release-Form nur etwa 10% in der moderate-release-Form ca. 25% überhaupt freigesetzt. Der Rest verbleibt ohne messbare Freisetzung im Polymer. Die Freisetzung erfolgt hauptsächlich innerhalb der ersten 48 Stunden aber insgesamt innerhalb von 10 Tagen. Bei der moderate-release-Form erfolgt eine achtfach höhere Freisetzung innerhalb dieser 10 Tage (Colombo et al. 2003). Die moderate-release-Form wurde bei einem Teil der Patienten in TAXUS II und bei allen Patienten in TAXUS VI eingesetzt. Die Freisetzungskinetik wird durch die Dicke der Polymerschicht reguliert. Dementsprechend hat die moderate-release-Form eine Schichtdicke von $7\mu\text{m}$, die slow-release-Form von $18\mu\text{m}$. Der Taxus™-Stent wird von Boston Scientific International S. A. hergestellt.

1.2.2.4.3. Der Endeavor™-Stent

Als Stentplattform dient hier der Driver-Stent, der aus einer Cobalt-Chrom-Legierung mit dünnen Streben besteht. Als Polymer wird Phosphorylcholin, eine synthetische Kopie des in der Außenmembran der roten Blutzellen vorherrschenden Phospholipids verwendet. Der Wirkstoff ABT-578 ist in einer Konzentration von $10\mu\text{g}$ pro mm Stentlänge an die Polymerschicht adsorbiert. Der Endeavor™-Stent wird von Medtronic Inc. hergestellt. Da noch keine Daten der laufenden Studien (ENDEAVOR I, ENDEAVOR II, ENDEAVOR III) in einer Peer-Review-Fachzeitschrift publiziert wurden, konnten die Ergebnisse im vorliegenden HTA nicht berücksichtigt werden (Büllesfeld et al. 2004).

1.2.2.4.4. Everolimus-freisetzende Stents

Der Challenge™-Stent ist ein Metallstent mit einer Matrix aus einem abbaubaren Polymer (Polyhydroxysäure), das $97\mu\text{g}$ Everolimus $/\text{mm}^2$ enthält. Die Polymer/Wirkstoffmatrix wird vom umgebenden Gewebe resorbiert und es verbleibt nur der Metallstent in der Läsion.

Der Stent wird von Biosensors International Inc. hergestellt. Da die Daten der klinischen Studien FUTURE I und FUTURE II erst nach Redaktionsschluss publiziert wurden, sind sie im vorliegenden HTA-Bericht nicht berücksichtigt (Grube et al. 2004, Rogers 2005).

Der Xience™-Stent setzt die gleiche Menge Everolimus frei, aber verwendet ein nicht abbaubares Polymer und den Vision™-Stent, der aus einer Cobalt-Chrom-Legierung besteht. Der Xience™-Stent wird von Guidant Inc. hergestellt (Rogers 2005). Ergebnisse klinischer Studien (SPIRIT FIRST) wurden noch nicht in einer Peer-Review-Fachzeitschrift publiziert und wurden im vorliegenden HTA-Bericht nicht berücksichtigt.

1.2.2.4.4.5. DES ohne Polymer

In drei randomisierten Studien wurden Paclitaxel-freisetzende Stents ohne Polymer verwendet. Hierbei wird Paclitaxel direkt auf den Metallstent aufgetragen. So wurden in der ELUTES-Studie Dosen von 0,2; 0,7; 1,4 bzw. 2,7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ Paclitaxel auf den V-Flex-Stent, in der ASPECT-Studie 1,3 bzw. 3,1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ auf den Supra-G Stent, bei PATENCY 2,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ auf den Logic PTX-Stent und in der DELIVER-Studie 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ auf den Multilink-Penta-Stent aufgetragen.

Mittlerweile werden auch Metallstents, auf die Sirolimus ohne Polymer aufgebracht wurde, in klinischen Studien untersucht (Wessely et al. 2005). Ergebnisse wurden bisher jedoch nur auf Kongressen präsentiert.

1.2.2.4.5. Nebenwirkungen

Bei Medikamente-freisetzenden Stents wird eine erhöhte Gefahr für Stentthrombosen wegen einer eventuell verzögerten Endothelialisierung der gestenteten Läsion befürchtet, deshalb wird die duale Antiplättchentherapie mit ASS und Clopidogrel länger durchgeführt als bei konventionellen Metallstents. Bei konventionellen Stents beträgt die zusätzliche Clopidogrelgabe 2-4 Wochen. Der Cypher™-Stent wurde mit einer zusätzlichen Clopidogrelgabe von 2-3 Monaten zugelassen, der Taxus™-Stent mit sechs Monaten. In den Leitlinien der ESC zur PCI von 2005 wird eine zusätzliche Gabe von Clopidogrel von 6-12 Monaten mit einem Evidenzgrad IC empfohlen (Silber et al. 2005). Außerdem besteht bei DES mit Polymer die Möglichkeit einer Hypersensitivitätsreaktion gegenüber dem Polymer. Eine Kasuistik hierzu wurde berichtet (Virmani et al. 2004).

1.3. Forschungsfragen zur medizinischen Wirksamkeit

Es soll die Sicherheit und medizinische Wirksamkeit Medikamente-freisetzender Stents (DES) im Vergleich

1. zu konventionellen Stents
2. zur koronaren Bypasschirurgie

bei geeigneten Indikationen im kurz- (30 Tage), mittel- (1 Monat-2 Jahre) und langfristigen (ab 2 Jahre nach dem Eingriff) Zeitraum verglichen werden. Grundsätzlich soll der Vergleich jeweils gegenüber der besten die konventionelle Technologie repräsentierenden Therapievariante und für alle Patientengruppen mit geeigneter Indikation insgesamt durchgeführt werden. Metaanalysen und gegebenenfalls qualitative Vergleiche der Effektschätzer der medizinischen Wirksamkeit sollen jedoch auch für Patientengruppen mit unterschiedlichen Mortalitäts-, Morbiditäts- und dabei insbesondere Restenoserisiken stratifiziert durchgeführt werden.

1.3.1. Studienpopulation

Grundsätzlich werden für den Vergleich zwischen DES und konventionellen Stents und für den Vergleich zwischen DES und Bypassoperation Patienten mit KHK aller Indikationsgruppen, für die RCT durchgeführt wurden, eingeschlossen. Hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung sind jedoch folgende Indikationen zu unterscheiden:

- Patienten mit stabiler Angina pectoris und akutem Koronarsyndrom (ACS) außer STEMI, mit normaler oder gering eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels ($EF \geq 30\%$)
 - Hauptstammstenose $>50\%$
 - Dreifäßerkrankung
 - Zweifäßerkrankung
 - Einfäßerkrankung
- Patienten mit stabiler Angina pectoris und ACS ohne STEMI, mit stark eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels ($EF < 30\%$)

- Patienten mit stabiler Angina pectoris und ACS ohne STEMI und mit schwerer pulmonaler oder renalor Komorbidität
- Patienten mit STEMI

Zusätzlich zur Unterscheidung nach der Funktion des linken Ventrikels, der Anzahl der betroffenen Gefäße und der Schwere der Komorbidität sollen insbesondere Subgruppen von Patienten mit hohem Restenoserisiko

- Diabetes
- kleinen Gefäßen, (< 3 mm innerer Durchmesser nach NICE)
- langen Läsionen (> 15 mm nach NICE)
- mit chronischer Okklusion in einem Gefäß oder in mehreren Gefäßen

unterschieden werden.

Patienten mit Restenose

- in Stents in nativen Gefäßen
- in Gefäßgrafts von früheren Bypassoperationen

stellen ebenfalls zwei eigene Indikationsgruppen dar, für die ebenfalls ein Vergleich mit beiden Technologien durchgeführt werden soll.

1.3.2. Untersuchte Technologien

Beim Vergleich des Stentings mit konventionellen Stents und DES werden verschiedene Techniken der Ballondilatation und des Stentings nicht unterschieden. „Provisional stenting“, d.h. PTCA bei der nur bei unbefriedigendem Ergebnis ein Stent eingesetzt wird, wird nicht untersucht, da diese Strategie bei einem Stentinganteil bei PCI in Deutschland von ca. 80% (van Buuren et al. 2004) in der Regel nicht angewendet wird. Unterschiede zwischen direktem Stenting und Stenting mit Vordilatation werden nicht berücksichtigt, jedoch soweit Angaben hierzu zur Verfügung stehen, festgehalten. Eine antithrombotische Begleitmedikation wird als notwendiges Einschlusskriterium vorausgesetzt. Des Weiteren wird auch nicht zwischen verschiedenen anderen Stenteigenschaften wie der Stentstruktur oder Länge unterschieden, obwohl diese Einfluss auf die Restenoserate haben können. Die DES sind grundsätzlich je nach Wirkstoff und Trägersystem als jeweils eigene

Technologien zu unterscheiden. Für den vorliegenden HTA werden sie nach den verschiedenen Wirkstoffen getrennt, aber auch als Gesamtgruppe gegenüber konventionellen Stents analysiert. Es werden nur DES mit CE-Zertifizierung in die Evaluation einbezogen.

Beim Vergleich von Stenting mit DES gegenüber Bypasschirurgie wird als Vergleichstechnologie die Bypasschirurgie mit LIMA-Grafts herangezogen, wobei kein Verfahren auszuschließen ist, das als Standardverfahren verwendet wird, auch neuere Techniken der Bypass-Chirurgie, die ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen operieren oder Techniken mit minimal invasiven Einschnitten oder Techniken, die beides kombinieren, werden nicht ausgeschlossen.

1.3.3. Ergebnisparameter

In erster Linie interessieren Mortalität und Morbidität bzw. Lebensqualität der Patienten. Die Operationalisierung dieser Endpunkte, insbesondere der Morbidität, geschieht in Studien über klinische und angiografische Endpunkte. Tabelle 17 führt klinische, Tabelle 18 angiografische Endpunkte auf, die in Studien zu kardiovaskulären Interventionen verwendet werden.

Tabelle 17: Klinische Parameter in Studien zu kardiovaskulären Interventionen

Parameter
Tod (kardiale Ursache oder Gesamtmortalität)
Herzinfarkt
Revaskularisation
der Zielläsion (TLR)
des Zielgefäßes (TVR)
außerhalb des Zielgefäßes (non-TVR)
CABG
Akute und subakute Stentthrombose
Schlaganfall, Hirnblutungen (CVA)
Kombinierte Endpunkte aus Teilmengen der genannten Parameter (MACE, MACCE, TVF)
Lebensqualität

Tabelle 18: Angiografische Parameter in Studien zu kardiovaskulären Interventionen (nach Gorennoi et al. 2003)

Parameter	Beschreibung	Einheit
Referenzdurchmesser (RD) (reference diameter)	Gefäßdurchmesser in einem der Stenose benachbarten Segment, das nicht stenosiert erscheint	mm
Minimaler Gefäßdurchmesser (MLD) (minimal lumen diameter)	Kleinster Durchmesser des stenosierten Gefäßsegments	mm
Durchmesserstenose (DS) (diameter stenosis)	$(1 - \text{MLD}/\text{RD}) * 100$	%
Akuter Lumengewinn (acute gain)	Postprozeduraler minus präprozeduralem MLD	mm
Später Lumenverlust (late loss)	MLD nach Follow-up minus postprozeduralem MLD	mm
Netto-Lumen-Gewinn (net gain)	MLD nach Follow-up minus präprozeduralem MLD	mm
Binäre Restenoserate (BRR)	Anteil der Läsionen mit DS $\geq 50\%$ im Follow-up	%
Unterscheidung der Zielläsion nach Instentbereich	Bereich im gestenteten Gefäß, der unmittelbar vom Stent bedeckt ist	nr
Insegmentbereich	Instentbereich + 5 mm auf beiden Seiten	nr

nr= nicht relevant

Primär interessierende Endpunkte sind für den Patienten relevante klinische Ereignisse wie Revaskularisationen und Komplikationen wie Tod, Herzinfarkt, Thrombosen. Bei der Messung der Revaskularisationen ist insbesondere darauf zu achten, ob diese angiografisch durch vorgeschriebene Angiografien im Studienprotokoll oder klinisch induziert wurden. Da eine routinemäßige angiografische Kontrolle in der Nachsorge der Patienten unter Alltagsbedingungen nicht üblich ist, sind nur klinisch induzierte Revaskularisationen relevant. Für die in den Studien angegebenen klinischen Endpunkte sollen Metaanalysen durchgeführt werden, falls eine Heterogenitätsprüfung dies erlaubt. Für die klinischen Endpunkte sind neben kurz- und mittelfristigen Erhebungszeitpunkten insbesondere langfristige Erhebungsdaten von Interesse. Die angiografischen Endpunkte stellen zwar keine unmittelbar klinisch relevanten Parameter dar, geben jedoch wichtige Hinweise auf Konsistenz und Plausibilität hinsichtlich der postulierten Wirkmechanismen. Eine Korrelation mit klinischen Endpunkten wäre diesbezüglich von Interesse. Wegen der Vergleichbarkeit zwischen den Studien kommen für eine quantitative Informationssynthese (Metaanalyse) hier weniger die in absoluten Größen angegebenen Parameter wie „late loss“ in Frage, wenn die durchschnittlichen Gefäßdurchmesser zwischen den Studien größere Unterschiede aufweisen. Besser geeignet zum Vergleich zwischen Studien erscheinen binäre Restenoserate und ein Vergleich von prä-, postprozeduraler Durchmesserstenose und Durchmesserstenose nach Follow-up. Angiografische Daten sind in der Regel auf kurz- und mittelfristige Zeithorizonte beschränkt.

1.3.4. Studientypen

Für die Analyse werden HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten, Leitlinien und Metaanalysen herangezogen. In die quantitative Informationssynthese (Metaanalyse) zur klinischen Wirksamkeit werden nur randomisierte kontrollierte Studien einbezogen. Die Angaben zu Studiendesign und Methodik der RCT sollen in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift mit Peer-Review-Prozess veröffentlicht sein oder die jeweiligen Studiengruppen liefern direkt eine Beschreibung des Studienprotokolls, insbesondere zur Randomisierung, Allokation der Behandlung, Verblindung (Patienten und Beobachter, soweit möglich), Umgang mit Drop-outs, Erhebung der Endpunkte und statistischen Auswertung der Daten. Für bereits veröffentlichte Studien können weitere Follow-up-Daten auch Kongress- und Internetpräsentationen entnommen werden. Die Daten aus veröffentlichten nichtrandomisierten prospektiven Beobachtungsstudien werden in qualitativen Informationssynthesen in Tabellen und Texten beschrieben. Zur Erhebung des Patientenspektrums unter Alltagsbedingungen und der Häufigkeit der untersuchten Interventionen werden auch Registerdaten herangezogen. Art der Datenerhebung und Verarbeitung hinsichtlich Repräsentativität und der Datenqualität müssen angegeben werden.

2 Material und Methoden

2.1. Einschlusskriterien

2.1.1. Für qualitative Informationssynthese von Sekundärpublikationen

Eingeschlossen werden HTA-Berichte, systematische Reviews und Metaanalysen sowie Leitlinien zum Vergleich DES-BMS oder DES-Bypasschirurgie.

2.1.2. Für quantitative Informationssynthese (Metaanalyse) der klinischen Wirksamkeit:

Eingeschlossen werden Publikationen zu randomisierten klinischen Studien mit abgeschlossener Rekrutierungsphase zum Vergleich DES-BMS oder DES-Bypasschirurgie.

Kongress- oder Internetpräsentationen von Follow-up-Daten von RCT zum Vergleich DES-BMS oder DES-Bypasschirurgie werden eingeschlossen, wenn das Studiendesign bereits anderweitig publiziert oder entsprechende Auskünfte durch die Studiengruppen (s. 1.3.4) gegeben werden.

2.1.3. Für qualitative Informationssynthese zur klinischen Wirksamkeit, insbesondere bei Indikationen für die keine RCT vorliegen:

Prospektive Beobachtungsstudien und Registerdaten zu DES-BMS bzw. DES-Bypass werden eingeschlossen.

2.1.4. Für qualitative Informationssynthese zur Übertragbarkeit auf Alltagsbedingung bzw. den deutschen Versorgungskontext

Registerdaten zur Häufigkeit, zu Indikationen und Ergebnissen bei Stenting und bei Bypassoperationen werden berücksichtigt.

2.2. Datenquellen, Selektion , Extraktion und Bewertung der - Information

2.2.1. Datenquellen

Die relevanten biomedizinischen Datenbanken (u. a. Medline, Embase, HTA, DARE, - INAHTA-Projektdatenbank, Cochrane-Library) werden anhand von geeigneten Suchstrategien nach potenziell relevanten Publikationen durchsucht. Die Recherche wird für die Studien zu DES ab 2003 (anschließend an den Recherchezeitraum des HTA-Berichts von

NICE 2004) durchgeführt, für Registerdaten zu Indikationen und Häufigkeiten kardiologischer und herzchirurgischer Eingriffe ab 1995. Die Publikationssprache wird bei der Recherche in den Datenbanken nicht beschränkt. Zudem werden die jüngsten Inhaltsverzeichnisse einschlägiger Zeitschriften gesichtet und Literaturdienste genutzt. Datenbanken aller relevanten medizinischen Fachtagungen werden herangezogen, die überwiegend per Internet zur Verfügung stehen. Weiterhin werden Websites gesundheitspolitischer Einrichtungen des In- und Auslands, wissenschaftlicher Arbeitsgruppen und Patientenorganisationen konsultiert. Es werden Untersucher von noch laufenden Forschungsprojekten kontaktiert. Ebenso werden die Hersteller um Zugang zu den jüngsten Daten zu laufenden RCT gebeten. Während des Untersuchungszeitraumes stattfindende Fachtagungen werden aufgesucht, Untersucher mit für den Evaluationsgegenstand bedeutsamen Resultaten werden dort direkt kontaktiert. Zur Ermittlung "grauer Literatur" werden national und international relevante medizinische Zentren angeschrieben, sowie die einschlägigen Fachgesellschaften kontaktiert. Suchstrategien und Treffer werden dokumentiert. Eine detaillierte Liste der Informationsquellen findet sich im Anhang.

2.2.2. Selektion der Information

Die gefundenen Literaturstellen werden anhand von Titeln und Abstracts entsprechend der Einschlusskriterien vorselektiert. Für die ausgewählten Literaturstellen werden für alle deutsch- und englischsprachigen Publikationen Volltextversionen bestellt. Anhand der Volltextversion wird nochmals die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft und eine Bewertung anhand der unter 2.2.4 beschriebenen Checklisten durchgeführt und über den Einschluss in die Informationssynthese entschieden. Für alle Literaturstellen, die die Einschlusskriterien erfüllen, aber nicht in die Informationssynthese aufgenommen werden, werden die Ausschlussgründe angegeben. Die Selektionsschritte und die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien auf den verschiedenen Selektionsebenen werden in einem Flussdiagramm dargestellt.

2.2.3. Datenextraktion

Für die Primärstudien wird ein Extraktionsformular benutzt, in das folgende Parameter aufgenommen werden:

2.2.3.1. Allgemeine Angaben

Name der Studien, Autoren und Quellenangaben, Publikationstyp (Zeitschriftenartikel, Kongresspräsentation, Abstract), Anzahl der Patienten, Zeitraum und Ort der Rekrutierung.

2.2.3.2. Art der Technologie

Angaben zu den verwendeten Stents, bei DES Art und Menge des Wirkstoffs, Trägerpolymer und bei Bypasschirurgie der verwendeten Grafts, Angaben zur Begleitmedikation.

2.2.3.3. Studiendesign

Ein- und Ausschlusskriterien, Art der Randomisierung (verdeckt für Arzt und Patient), Allokation der Behandlung, Verblindung, Anzahl der eligiblen Patienten, Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Patienten bei ausgewerteten Ergebnissen. Dauer des Follow-up.

2.2.3.4. Patienten

Alle Angaben zur Charakterisierung des Ausmaß der KHK (Anginastatus, frühere kardiale Ereignisse, Ein-, Mehrgefäßkrankung, linksventrikuläre Ejektionsfraktion), Art der Läsionen, demografische Angaben, Verteilung von Subgruppen (Diabetes, kleine Gefäße, lange Läsionen).

2.2.3.5. Ergebnisparameter

Definition der Ergebnisparameter. Alle angegebenen angiografischen und klinischen Parameter (siehe Tabelle 17 und Tabelle 18), gegebenenfalls stratifiziert nach Subgruppen.

2.2.4. Bewertung und Synthese der Information

Sekundärpublikationen werden anhand der Checkliste 1a (HTA-Berichte, Leitlinien) der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000), Metaanalysen und systematische Reviews werden anhand der QUORUM-Checkliste (Moher et al. 1999) und Primärstudien anhand der Checkliste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000) bewertet. Für RCT wurde diese Checkliste anhand des CONSORT-Statements (Moher et al. 2001) und der Publikation von Hollis et al. 1999 zur „Intention to treat analysis“ ergänzt. Die ausgefüllten Checklisten sind alle im Anhang zu finden.

Bei den extrahierten Daten aus den RCT werden für die klinischen Ergebnisparameter (Mortalität, Myokardinfarkt, Thrombosen, TVR, TLR, non-TVR, TVF, MACE) und die genannten angiografischen Parameter (binäre Restenoserate, Differenz zwischen prä- und postprozeduraler Durchmesserstenose und Differenz von postprozeduraler Durchmesserstenose und Durchmesserstenose nach Follow-up) Metaanalysen durchgeführt, soweit

diese Parameter zwischen den Studien vergleichbar sind. Hierfür wird eine Prüfung der statistischen Homogenität durchgeführt und entsprechend des Ergebnisses ein geeignetes Metaanalyse-Verfahren („fixed effects-“, bzw. „random effects“- Modell) zur Effektschätzung der Endpunkte ausgewählt. Bei binären Variablen wird neben dem relativen Risiko als Effektschätzer auch der Anteil, der durch die Behandlung verhinderten Fälle (1-RR) angegeben. Funnelplots werden zur Überprüfung potenzieller Verzerrungen beispielsweise durch „publication bias“ angefertigt. Hierzu wird die Software der Cochrane Collaboration „Review Manager 4.2“ verwendet.

Eine qualitative Informationssynthese für Daten aus Beobachtungsstudien und Registern wird analog der Extraktionsstruktur zu den RCT jedoch in Form tabellarischer Übersichten ohne „Poolen“ der Effektschätzer erstellt.

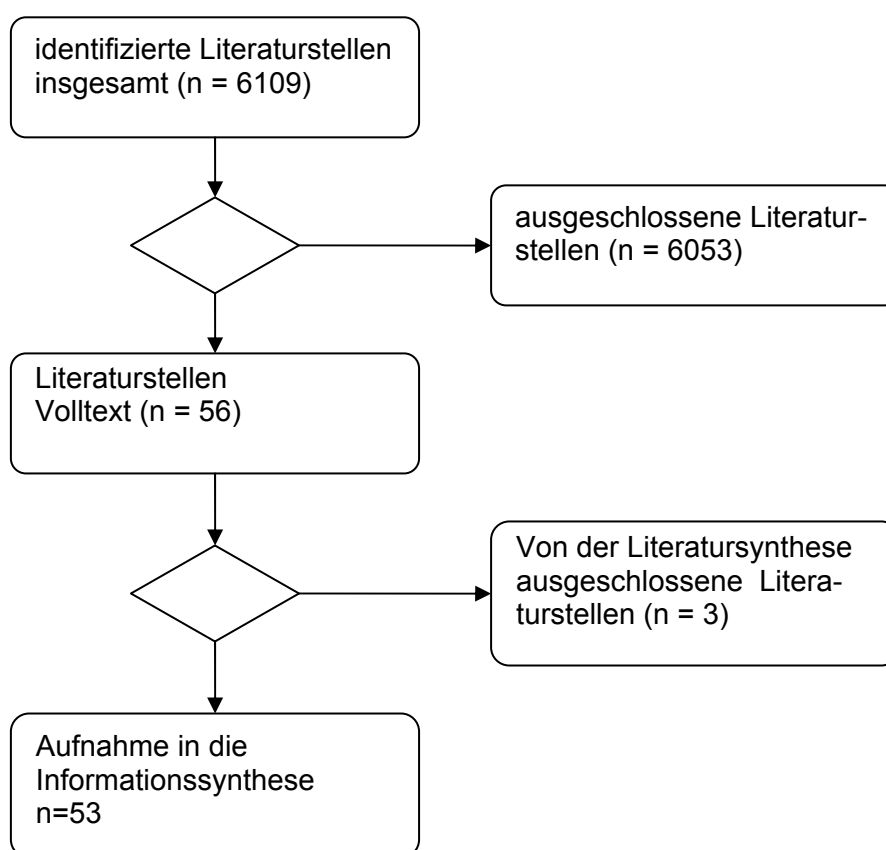
Sekundärpublikationen werden in strukturierter Berichtsform (Fragestellung, Methodik, Ergebnisse, Schlussfolgerungen und Empfehlungen) dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Literaturrecherche und Selektion der - Publikationen

Die Suchstrategien und Anzahl der Treffer in den durchsuchten Datenbanken sind im Anhang dokumentiert. In Abbildung 2 wird in einem Flussdiagramm die Selektion der Literaturstellen aus den elektronischen Datenbanken dargestellt. Außerdem wurden noch Kongresspräsentationen der großen internationalen kardiologischen Kongresse aufgenommen (siehe unten).

Abbildung 2: Flussdiagramm der Literaturstellen aus den Recherchen in elektronischen Datenbanken



Nach Sichtung von Titeln und Abstracts wurden 56 Publikationen thematisch zur weiteren Selektion und Bewertung eingeschlossen. Davon vier Leitlinien, ein HTA-Bericht und drei Metaanalysen. Außerdem wurden 14 Kongresspräsentationen und eine unveröffentlichte

Studienbeschreibung eingeschlossen. Die Ergebnisse werden in fünf Abschnitten dargestellt: Sekundärstudien, randomisierte klinische Primärstudien (RCT) zum Vergleich DES gegenüber BMS, RCT zum Vergleich von DES gegenüber Bypasschirurgie, nichtrandomisierte Primärstudien (Non-RCT) zum Vergleich von DES gegenüber BMS bzw. gegenüber Bypasschirurgie und Studien zur Übertragbarkeit. Randomisierte klinische Studien waren nur für den Vergleich DES vs. BMS verfügbar. Zum Vergleich DES vs. CABG steht nur eine Publikation mit der Beschreibung des Studiendesigns und von Ergebnissen aus einer Kongresspräsentation zur Verfügung (ARTS II). Diese Studie wird unter dem Abschnitt Non-RCT beschrieben. Außerdem fand sich eine weitere Publikation mit der Beschreibung des Studiendesigns einer randomisierten klinischen Studie zum Vergleich DES vs. CABG bei Diabetikern (CARDia). Ergebnisse stehen hier noch nicht zur Verfügung. Die Beschreibung findet sich am Ende des Abschnitts zu den RCT, ebenso die Beschreibung zweier weiterer RCT zum Vergleich DES vs. CABG, die in Kongresspräsentationen zur Verfügung standen (FREEDOM und SYNTAX). Für SYNTAX wurde uns eine Studienbeschreibung der beteiligten Forscher vom Sponsor Boston Scientific zur Verfügung gestellt. Die Liste der eingeschlossenen und gegebenenfalls auch der ausgeschlossenen Studien wird zu Beginn des jeweiligen Abschnitts aufgeführt. Ausgeschlossen wurden insgesamt drei Literaturstellen: eine Leitlinie und zwei Non-RCT.

Tabelle 19: Übersicht über die Selektion der Literaturstellen aus Datenbankrecherche und Handsuche

Studientyp	eingeschlossen	ausgeschlossen
Sekundärpublikationen		
Leitlinien	3	1
HTA-Berichte	1	siehe Text
Metaanalysen	3	0
Primärstudien		
RCT		
Journalartikel zu Studien mit Ergebnissen	14	0
Journalartikel mit Studienbeschreibung	1 (CARDia)	
Kongresspräsentationen mit Ergebnissen	12	0
Kongresspräsentationen mit Studienbeschreibung	1 (FREEDOM)	
unveröffentlichte Studienbeschreibung	1 (SYNTAX)	
Non-RCT		
Journalartikel zu Studien mit Ergebnissen	21	2
Journalartikel mit Studienbeschreibung	1 (ARTS II)	
Kongresspräsentation	1	
Studien zur Übertragbarkeit (nur zusätzliche)	9	
insgesamt	68	3

3.2. Leitlinien, HTA-Berichte und Metaanalysen

Entsprechend der Einschlusskriterien waren nur HTA-Berichte, die der Datenlage nach dem Erscheinen der Internetversion des Berichtes des National Institute for Clinical Excellence (NICE) zu Koronarstents im Oktober 2003 entsprachen und der NICE-HTA-Bericht selbst für den Einschluss in die Informationssynthese vorgesehen. Dies traf auf den HTA-Bericht der katalanischen HTA-Agentur CAHTA von Oliva et al. 2003 und den HTA-Bericht von AETMIS 2004 zu. Der Original-HTA-Bericht von CAHTA stand nur in spanischer Sprache zur Verfügung, 2004 wurden die Ergebnisse des Berichts und ein Update der Metaanalyse jedoch auch englischsprachig als systematischer Review publiziert. Die Metaanalyse aus diesem Review wurde eingeschlossen. Der AETMIS-HTA fokussierte primär die Kosten-Effektivität von DES gegenüber BMS und verwendete als klinische Effektdaten die Metaanalyse von Babapulle et al. 2004, die in der Literaturrecherche bereits identifiziert und eingeschlossen wurde, deshalb wird der HTA von AETMIS nicht weiter berücksichtigt. Als weitere Metaanalyse wurde die Metaanalyse des als systematischer Review in einer Fachzeitschrift veröffentlichten NICE-HTA in die Informationssynthese aufgenommen, weil hier gegenüber dem Original-HTA weitere Studien in die Metaanalyse aufgenommen worden waren. Es wurden zwei Leitlinien, die evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz von DES geben, identifiziert. Eine dritte Publikation enthielt ein „statement on drug-eluting stents“ der amerikanischen Society for Cardiac Angiography and Interventions (Hodgson et al. 2003). Diese Publikation wurde ausgeschlossen, weil die Evidenz nicht dargestellt wurde und auch keinerlei konkrete operationalisierte Empfehlungen abgegeben wurden. Tabelle 20 gibt einen Überblick über die in die Informationssynthese aufgenommenen Sekundärpublikationen.

Tabelle 20: In die Informationssynthese eingeschlossene Sekundärpublikationen

Art der Publikation	Publikation
Leitlinien	National Institute for Clinical Excellence. Final appraisal documentation: coronary artery stents, September 2003 www.nice.org.uk Mudra H, Bode C, Grube E, de-Haan F, Levenson B, Schuler G, et al. Positionspapier zum Einsatz von Medikamenten freisetzenden Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Z Kardiol 2004;93(5):416-22. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur-Heart-J 2005;26(8):804-47.
HTA-Berichte	Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dundar Y, Haycox A, et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2004;8(35):iii-iv, 1-242.
Metaanalysen	Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. Lancet 2004;364(9434):583-591. Hill RA, Dundar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: An early systematic review to inform policy. Eur Heart J 2004;25(11):902-919 Oliva G, Espallargues M, Pons JMV. Antiproliferative drug-eluting stents: Systematic review of the benefits and estimate of economic impact. Rev Esp Cardiol 2004;57(7):617-628.

Anschließend werden die eingeschlossenen Leitlinien, HTA-Berichte und Metaanalysen strukturiert anhand der Gliederungspunkte der Qualitätschecklisten für Kontextdokumente (Checkliste 1a) dargestellt.

3.2.1. Leitlinien

Im Folgenden werden die den Einsatz von DES behandelnden Passagen der Leitlinien des National Institute for Clinical Excellence (NICE) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) beschrieben. Für die Leitlinien von NICE wurden die Abschnitte Methodik und Übertragbarkeit nicht angegeben, weil die Leitlinien auf dem weiter unten dargestellten HTA-Bericht basieren und dort dargestellt wurden.

National Institute for Clinical Excellence. Final appraisal documentation: coronary artery stents, September 2003

Fragestellung und Kontext

Das britische Gesundheitsministerium beauftragte NICE mit einer Bewertung des Einsatzes von Koronarstents und dem Aufstellen von Leitlinien für den National Health Service in England und Wales. Das Bewertungskomitee zog die wissenschaftliche Evidenz und die Stellungnahmen von Herstellern, Fach- und Patientenorganisationen in Betracht und verabschiedete im September 2003 die Leitlinien. Der nächste Review war für Oktober 2004 vorgesehen. Das Dokument ist in neun Abschnitte untergliedert: 1 Leitlinie (guidan-

ce) 2 klinischer Bedarf und Anwendung (clinical need and practice) 3 Technologie (the technology) 4 Evidenz und Interpretation (evidence and interpretation) 5 Empfehlungen für die weitere Forschung (proposed recommendations for further research) 6 Implikationen für den NHS (Implications for the NHS) 7 Implementation und Überprüfung (implementation and audit) 8 ähnliche Leitlinien (related guidance) 9 Überprüfung der Leitlinien (review of guidance). Es werden nur die für DES relevanten Passagen herangezogen, die Gliederungsnummern aus dem Originaldokument werden angegeben.

Empfehlungen

1.2 Wenn die Verwendung eines BMS oder DES in Betracht gezogen wird, wird empfohlen die Entscheidung aufgrund der Anatomie des für das Stenting vorgesehenen Zielgefäßes und der Symptome und der Art der Präsentation der Erkrankung vorzunehmen.

1.3 Die Verwendung eines Cypher™- oder Taxus™-Stents wird für PCI bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung der Koronarien empfohlen, bei denen der innere Durchmesser des Zielgefäßes kleiner als 3 mm oder die Länge der Läsion größer als 15 mm ist. Diese Empfehlung bezieht sich nicht auf Patienten, die einen Myokardinfarkt in den letzten 24 Stunden hatten oder für die der angiografische Nachweis eines Thrombus im Zielgefäß besteht.

1.4 Wenn mehr als eine Arterie für Stenting vorgesehen ist, so sind die Erwägungen aus 1.3 in allen Arterien anzuwenden.

1.5 Diese Leitlinie bezieht sich speziell auf alle gegenwärtigen klinischen Indikationen für PCI und schließt Gesundheitszustände wie viele Fälle stabiler Angina aus, die adäquat mit medikamentöser Standardtherapie behandelt werden können.

Die Ergebnisse zur klinischen Effektivität und Kosten-Effektivität werden hier nicht wiedergegeben, da sie in den entsprechenden Ergebnisteilen des HTA-Berichts dargestellt werden, bzw. für die vorliegende Arbeit nicht relevant sind.

Abwägung der Evidenz

4.3.3 Das Komitee stellte fest, dass keine head-to-head-Studien zwischen Cypher™- und Taxus™-Stents verfügbar waren und dass es keine Evidenz für das Favorisieren eines der beiden Stents gab.

4.3.4 und 4.3.5 Das Komitee war der Meinung, dass die Restenoseraten bei Eingefäßerkrankungen mit BMS allgemein so niedrig sind und deshalb der routinemäßige Einsatz

von DES nicht gerechtfertigt ist. Dies gilt nicht für Patienten mit kleinen Gefäßen kleiner 3 mm Durchmesser und langen Läsionen größer 15 mm, bei diesen Patienten wäre der Einsatz eines BMS mit einem höheren Restenoserisiko verbunden und die absolute Verringerung der Restenoserate rechtfertigte den Einsatz von DES. Das erhöhte Risiko einer Restenose für Patienten mit Diabetes hängt primär mit dem Faktum zusammen, dass bei diesen Patienten höhere Anteile mit kleinen Gefäßen und langen Läsionen vertreten sind.

4.3.6 Durch die Routineangiografien in den Studienprotokollen der RCT wird die Übertragbarkeit der Revaskularisationshäufigkeiten aus den RCT auf die klinische Alltagspopulation in Frage gestellt. Der Effekt von DES könnte überschätzt werden. Für den HTA-Bericht wurde deshalb ein Korrekturfaktor verwendet. Das Komitee entschied, dass die Anwendung oder Nichtanwendung des Korrekturfaktors die Empfehlungen im Abschnitt 1 nicht wesentlich berührt.

4.3.7 Das Komitee gab auch Empfehlungen zur Behandlung mit DES bei mehr als Eingefäßerkrankung ab, obwohl sich die Evidenz der analysierten RCT nur auf Eingefäßerkrankung gründet. Dies geschah deshalb, weil es trotz weiterer Diagnostik, häufig schwierig ist, anzugeben, welche von mehreren angiografisch identifizierten Gefäßen für die Symptome des Patienten verantwortlich sind und die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Revaskularisation von der Stenose jedes der betroffenen Gefäße abhängig ist. Die Angemessenheit der Verwendung von DES oder BMS für jede erkrankte Arterie ist deshalb von den Charakteristika jeder einzelnen Arterie abhängig, unabhängig von den Charakteristika der anderen Arterien. Dementsprechend gilt 1.3 und 1.4.

4.3.8 Das Komitee diskutierte auch die Verwendung von DES in Vena saphena-Grafts und für komplexere Situationen wie Bifurkationen, aber stellte fest, dass es dazu derzeit keine tragfähige Evidenz gibt.

4.3.9 Das Komitee nahm die Stellungnahmen einiger Hersteller zur Kenntnis, dass BMS mit neuerem Design niedrigere Restenoseraten vergleichbar mit CE-zugelassenen DES aufweisen würden, als andere BMS. Die Kalkulation der Kosten-Effektivität basierte nicht auf der Evidenz zu solchen BMS im Vergleich zu anderen BMS oder DES. Das Komitee meinte, dass die Evidenz nicht ausreichend sei, um die Empfehlungen im Abschnitt 1 zu beeinflussen. Es möchte jedoch im nächsten Review zu Koronarstents neue Entwicklungen im Design von BMS miteinbeziehen.

Mudra H, Bode C, Grube E, de-Haan F, Levenson B, Schuler G, et al. Positionspapier zum Einsatz von Medikamenten freisetzenden Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Z Kardiol 2004;93(5):416-22.

Fragestellung und Kontext

Die DGK ist die medizinische Fachgesellschaft der deutschen Kardiologen. Im Positionspapier sollen anhand wissenschaftlicher Evidenz Empfehlungen zu Indikationen für DES abgegeben werden. Das Positionspapier stellt ein Update des ein Jahr vorher publizierten Positionspapiers dar (Levenson et al. 2003).

Methodik

1. Informationsgewinnung

Eine Datenbankrecherche in MEDLINE bis Februar 2004 ohne nähere Spezifizierung der Suchstrategie wurde angegeben. Eingeschlossen wurden alle prospektiven, randomisierten klinischen Studien mit definierten angiografischen und klinischen Endpunkten zum Cypher™- oder Taxus™-Stent, die entweder als Vollpublikation oder als Abstract zur Verfügung standen, außerdem Publikationen zum deutschen Cypher™-Register und zum RESEARCH-Register. Die Datenextraktion wurde nicht näher beschrieben.

2. Bewertung der Information

Eine Bewertung fand nur über den Studientyp selbst statt. Es wurde der Evidenzgrad der Information anhand der Kriterien zur Einteilung von Empfehlungsklassen und Evidenzgraden für Empfehlungen der European Society of Cardiology zur PCI angewandt (siehe Tabelle 11).

3. Informationssynthese

Es wurde eine qualitative Informationssynthese mit Hilfe einer Übersichtstabelle und von beschreibendem Text über die eingeschlossenen RCT durchgeführt. In der Übersichtstabelle wurden Technologie, primärer Endpunkt, Einschlusskriterien sowie Patientencharakteristika und die Ergebnisparameter dargestellt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Es wurden fünf RCT eingeschlossen (SIRIUS, TAXUS IV, RAVEL, E-SIRIUS, TAXUS II). Alle Studien erreichten ihren primären Endpunkt mit signifikanter Überlegenheit des jeweiligen Medikamenten-freisetzenden Stents. Bei den Studien mit längerem Follow-up (1-2

Jahre) blieb der initiale klinische Nutzen gegenüber dem konventionellen Stent erhalten. Für eine erhöhte Gefahr subakuter Stentthrombosen fand sich in den RCT kein Hinweis. Vor einem Absetzen beider Plättchenhemmer (Clopidogrel oder Ticlopidin und ASS) wird aufgrund von Kasuistiken gewarnt. Aus den eingeschlossenen Studien wurden folgende Indikationen für den Einsatz des Taxus™- und Cypher™-Stents als gesichert abgeleitet:

Empfehlung Klasse I Evidenzlevel B: Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris bzw. mit Ischämie-induzierten de-novo-Koronarstenosen (< 100% Durchmesserstenose, >TIMI 1 Fluss) in Gefäßen mit einem Durchmesser von 2,5 – 3,5 mm und einer Stenoselänge von unter 15 – 30 mm für Cypher™ bzw. mit einem Durchmesser von 2,5-3,75 mm und einer Stenoselänge von 10 bis 28 mm für Taxus™.

Empfehlung Klasse I Evidenzlevel C: Diese Empfehlung bezieht sich ausdrücklich auch auf die vordefinierten Subgruppen von Patienten mit Diabetes mellitus (Cypher™ und Taxus™) und Gefäßdurchmesser von 2,5 bis <3 mm (Taxus™).

Die bisher verfügbaren Daten aus dem RESEARCH-Register und dem deutschen Cypher™-Register ergaben keinen Hinweis auf höhere Komplikationsraten im klinischen Alltag als in den RCT, allerdings ist hier auf die nicht mit Studienstandards zu vergleichende Qualität des Follow-up hinzuweisen. Aus den Daten lässt sich ableiten, dass die Implantation des Cypher™-Stents auch bei den gegenüber den randomisierten Studien wesentlich weiter gefassten Indikationsstellungen mit keiner höheren Komplikationsrate als mit konventionellen Koronarstents verbunden ist. Die Daten aus den Registern zum Taxus™-Stent wurden bisher noch nicht so detailliert hinsichtlich der Subgruppenanalysen publiziert, als dass eine Bewertung möglich wäre. Eine genauere Indikationsabsicherung wird von weiteren randomisierten Studien erwartet, die Patienten mit höherem Restenoserisiko umfassen.

Ökonomische Kalkulationen seien derzeit aufgrund der uneinheitlichen Preise für DES als auch des noch nicht gesicherten Kostenersatzes problematisch. Aus allen bislang publizierten Studien gehe hervor, dass die Rate von Restenosen und erneuten PCI oder CABG nach dem Einsatz von DES reduziert werde. DES seien mit erhöhten Anfangskosten verbunden, könnten im weiteren Verlauf durch vermiedene Hospitalisierungen insbesondere aufgrund von Wiederholungseingriffen kosteneffektiv sein. Nach Daten von SIRIUS lassen sich 163, nach E-SIRIUS 170 und nach TAXUS IV 73 Reinterventionen pro 1000 Stentimplantationen vermeiden. Der Einspareffekt von DES sei einerseits abhängig von der jeweiligen Preisdifferenz zwischen BMS und DES, andererseits von der Indikationsstellung, weil besonders ausgeprägt bei Patienten mit höherer Restenosewahrschein-

lichkeit und kann durch eventuell durch DES zu vermeidende Bypassoperationen erhöht werden. Bislang ging die finanzielle Zusatzinvestition ausschließlich zu Lasten der Leistungserbringer und die potenziellen finanziellen Vorteile fielen ausschließlich den Kostenträgern zu. In Ländern mit Kostenerstattung für DES durch die Krankenversicherer betragen die Implantationsraten von DES zwischen 60% und 80%. Aus diesen Gegebenheiten komme es zunehmend zu Argumentationsproblemen in Gesprächen mit betroffenen Patienten, die eine zeitgemäße Versorgungsqualität nicht mehr als gegeben erachteten. Es bedürfe der gemeinsamen Anstrengung von Herstellern, Kostenträgern und Anwendern und entsprechender politischer Rahmenbedingungen, um dieses Dilemma zufriedenstellend zu lösen.

Eine Überarbeitung des Positionspapiers ist aufgrund weiterer Studienergebnisse und vielversprechender Weiterentwicklungen vor allem biodegradierbarer Polymerträger und neuer Wirkstoffe nach ca. einem Jahr erforderlich.

Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur-Heart-J 2005;26(8):804-47.

Fragestellung und Kontext

Die ESC ist die europäische Dachorganisation der medizinischen Fachgesellschaft der Kardiologen der europäischen Länder. Die Leitlinien geben Empfehlungen, wann eine PCI durchgeführt werden soll. Hier werden nur die Passagen wiedergegeben, die sich mit dem Einsatz von DES befassen.

Methodik

1. Informationsgewinnung

Datenbankrecherche in MEDLINE ohne nähere Spezifizierung der Suchstrategie und des Zeitraums der Recherche. Außerdem Einschluss von klinischen Studien, die auf den großen kardiologischen Kongressen vorgestellt wurden und für die der letzte Entwurf, der bei einer Fachzeitschrift mit Peer-Review-Verfahren eingereicht werden würde, zur Verfügung gestellt wurde.

Zur Bewertung von DES wurden alle publizierten prospektiven randomisierten Studien zu DES mit klinischen Endpunkten und adäquater Power eingeschlossen.

2. Bewertung der Information

Eine Bewertung fand nur über den Studientyp selbst statt. Es wurde der Evidenzgrad der Information anhand der Kriterien zur Einteilung von Empfehlungsklassen und Evidenzgraden für Empfehlungen der ACC/AHA bzw. der European Society of Cardiology angewandt (siehe Tabelle 11).

3. Informationssynthese

Es wurde eine qualitative Informationssynthese mit Hilfe von Übersichtstabellen und von beschreibendem Text über die eingeschlossenen RCT durchgeführt. In der Übersichtstabelle wurden Technologie, Einschlusskriterien bezüglich des Gefäßdurchmessers und der Gefäßlänge, sowie Patientencharakteristika und die Ergebnisparameter nach 9 Monaten dargestellt. Zwei Subgruppenanalysen stratifiziert nach Gefäßdurchmesser und Diabetes-Status wurden tabellarisch dargestellt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Es wurden vier RCT eingeschlossen (DELIVER I, SIRIUS, TAXUS IV und TAXUS VI). DELIVER I, ein Studie mit Paclitaxel-freisetzendem Stent ohne Polymer, erreichte im Unterschied zu den beiden Studien mit polymerbasierten Paclitaxel-Stents (TAXUS IV und TAXUS VI) und dem polymerbasierten Sirolimus-Stent (SIRIUS) keine signifikante Verringerung beim primären Endpunkt (TVF). Restenose konnte nicht völlig eliminiert werden, aber in den einstelligen Bereich gesenkt werden. Unter Alltagsbedingungen betrug die klinisch induzierte TVR nach einem Jahr mit Sirolimus-freisetzenden Stents 3,7% im RESEARCH-Register. In einem Schweizer Register betrug das MACE-freie Überleben nach 6-9 Monaten 95,6%. In LAD-Läsionen sind die Revaskularisationsraten mit Sirolimus-freisetzenden Stents mit Revaskularisationsraten aus Eingefäß-Bypasschirurgie vergleichbar. Erste Ergebnisse aus einer randomisierten Studie, die den Cypher™- mit dem Taxus™-Stent verglich, zeigte die Effektivität durch beide Stents, war aber zu klein, um Überlegenheit eines der beiden Stents nachzuweisen. Die Subgruppenanalyse aus SIRIUS und TAXUS IV hinsichtlich des Gefäßdurchmessers wurde nicht weiter kommentiert. Die Ergebnisse aus TAXUS VI bei Gefäßen < 2,5 mm zeigten eine Reduktion von 29,7% auf 5,0%. Eine Subgruppenanalyse aus dem RESEARCH-Register für alle Cypher™-Stents mit 2,25 mm Durchmesser berichtete eine Restenoserate von 10,7% und einen späten Lumenverlust von $0,07 \pm 0,48$ mm. Bei Diabetikern konnten die binäre Restenoserate und die TLR sowohl in SIRIUS und TAXUS IV signifikant reduziert werden. In der SIRIUS-Subgruppenanalyse existiert ein Trend zu einer höheren Rate von erneuten Re-

vaskularisationen, speziell bei insulin-abhängigen Diabetikern gegenüber Nichtdiabetikern. In der Subgruppe der Diabetiker mit langen Läsionen in TAXUS VI war die TLR signifikant von 22,0% auf 2,6% reduziert.

Stentthrombosen stellten in den randomisierten Studien mit einer zusätzlichen Medikation von Clopidogrel von 2 (E-SIRIUS), 3 (SIRIUS) und 6 (TAXUS) Monaten kein relevantes Problem dar. Andererseits könnte eine komplette Heilung des DES theoretisch bis zu zwei Jahren dauern. Register seien wichtig, um zu sehen, ob die Ergebnisse aus den kontrollierten Studien auf die Alltagspraxis übertragbar sind. Das frühzeitige Absetzen von Thienopyridinen war stark mit der Entwicklung von Stentthrombosen assoziiert. Die Clopidogrelgabe für 6-12 Monate nach der Implantation von DES wird mit einer Klasse I C-Empfehlung versehen.

Indikationen für DES

Eine Klasse I B-Empfehlung kann nur für die Läsionstypen mit den Einschlusskriterien gegeben werden, die in den RCT zum Cypher™- (SIRIUS) bzw. Taxus™-Stent (TAXUS IV, TAXUS VI) verwendet wurden. Im Anschluss wird die Empfehlung von NICE zitiert (s. o.).

Für die folgenden Indikationen speziell bei Umständen mit erhöhtem Restenoserisiko sind weitere wissenschaftliche Evaluationen erforderlich. Deshalb erhalten sie derzeit eine Klasse IIa Evidenz-Level C-Empfehlung: kleine Gefäße, chronische Totalverschlüsse, Bifurkationsläsionen, ostiale Läsionen, Bypassstenosen, insulinabhängige Diabetiker, Mehrgefäßerkrankung, ungeschützter Hauptstamm, Instent-Restenosen.

Obwohl randomisierte Studien noch durchgeführt werden müssen, scheint direktes Stenting sicher und effektiv zu sein.

Zusammenfassend zeigten bisher nur zwei DES signifikante positive Effekte in RCT mit klinischen primären Endpunkten mit geeignetem Zeitrahmen: der Cypher™- und der Taxus™-Stent. Evidenzbasierte Empfehlungen müssten sich auf die Einschlusskriterien von SIRIUS, TAXUS IV und TAXUS VI konzentrieren. Subgruppenanalysen bezüglich kleiner Gefäße und Diabetes seien ermutigend. Obwohl Registerdaten für Instent-Restenosen und andere Läsionen mit hohem Restenoserisiko (s. o.) vielversprechend seien, müssten RCT durchgeführt werden, um höhere Evidenzniveaus für diese Patientensubgruppen zu erreichen. Gegenwärtig betrachten wir eine verlängerte Clopidogrelgabe zusätzlich zu ASS von mindestens sechs Monaten als zwingend, um späte Stentthrombosen zu vermeiden. Deshalb sollten Patienten, die sich bald einer dringenden nichtkardialen Operati-

on unterziehen müssen, kein DES implantiert werden. Hier seien BMS wahrscheinlich die sicherere Wahl. Patienten und Ärzten muss bewusst gemacht werden, dass Clopidogrel nicht zu früh abgesetzt werden darf, selbst bei kleineren Eingriffen wie bei der zahnärztlichen Versorgung.

Kommentar des Autors des vorliegenden Berichts: TAXUS VI wurde nicht mit dem kommerziell erhältlichen Taxus™-Stent mit Slow-release-Kinetik durchgeführt, sondern mit einem Taxus™-Stent mit Moderate-release-Kinetik, der keine CE-Zulassung hat und nicht auf dem Markt erhältlich ist. Die Frage, ob diese Ergebnisse auch auf den kommerziell erhältlichen Taxus™-Stent übertragbar sind, müsste diskutiert werden.

3.2.2. HTA-Berichte

Frühere HTA-Berichte vor dem NICE-Bericht (Hill et al. 2004) basierten auf einer sehr dünnen Datenlage. Die Studien, die dort eingeschlossen wurden, sind alle im Bericht von NICE enthalten, deshalb wurden sie im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dünder Y, Haycox A, et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2004;8(35).

Fragestellung

Ziel des medizinischen Teils des HTA-Berichts ist es, die klinische Effektivität der Verwendung von Koronarstents bei koronarer Herzkrankheit zu bewerten. Es wird die klinische Effektivität von BMS gegenüber PTCA ohne Stenting und von BMS oder DES gegenüber CABG verglichen. Die verfügbare Evidenz aus der Forschung soll dazu dienen, die nationalen Empfehlungen vorzubereiten.

Methodik

1. Informationsgewinnung

Datenbankrecherche mit dokumentierter Suchstrategie in den Datenbanken MEDLINE (1990-2002), EMBASE (1990-2002), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (1995-2002), Science Citation Index/ISI Proceedings (1990-2002), Cochrane Trials Register (2002,4), Health Technology Assessment (1990-2002). Es wurden vorab klare Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien bezüglich Studientyp (randomisierte klinische Studien), Studienpopulation (erwachsene Patienten mit KHK mit stabiler Angina pectoris oder akutem Koronarsyndrom), Intervention (Koronarstents jeden Typs bei elektiven Prozedu-

ren), Vergleichstechnologien (PTCA ohne Stent vs. PTCA mit Stent, Stent vs. CABG, BMS vs. DES) und klinischen Ergebnisparametern (kombinierte Ereignisrate oder ereignisfreies Überleben von Tod, akutem Myokardinfarkt, Zielgefäßrevaskularisierung, erneute Revaskularisierung durch PTCA, Stenting oder CABG und binärer Restenose) definiert. Ausschlusskriterien waren: RCT, die noch Patienten rekrutieren, die nur ungeplante Zwischenergebnisse berichten, die nur Daten zu Patientensubgruppen berichten. Die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Autoren unabhängig bewertet.

Die Datenextraktion wurde anhand von Extraktionsformularen von mehreren Reviewern unabhängig durchgeführt.

2. Bewertung der Information

Zur Bewertung der methodischen Qualität der RCT wurde eine Checkliste mit 14 Fragen für jede Studie beantwortet. Die Checkliste enthält eine Reihe zentraler Validitätskriterien zur Randomisierung, Vergleichbarkeit der Interventionsarme, der Spezifikation von Kothesapien, der Verblindung, des Anteils ausgeschiedener Patienten und der Analyse (intention to treat) der Studiendaten. Die ein- und ausgeschlossenen Studien wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes aufgeführt.

3. Informationssynthese

3.1. qualitativ

Es wird eine qualitative Informationssynthese in Form von Übersichtstabellen mit detaillierten Angaben zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Ergebnisparametern sowie dem Abschneiden der Studien bei der Qualitätsbewertung gegeben.

3.2. quantitativ

Für Studien, die gleiche Ergebnisparameter aufwiesen, wurden für diese jeweils quantitative Metaanalysen durchgeführt. Bei Homogenität (getestet mit Chi-Quadrat-Homogenitätstest) wurde die Fixed-effects-Methode verwendet, andernfalls die Random-effects-Methode. Beim Vergleich DES gegenüber BMS wurde eine Gesamtmetaanalyse aller DES unabhängig von der Art des Wirkstoffs und eine Subgruppenanalyse stratifiziert nach Wirkstoffen (Taxane, Rapamycin, Actinomycin) durchgeführt. Zwischen polymerbeschichteten und nichtpolymerbeschichteten Stents wurde nicht unterschieden.

Ergebnisse

Hier werden nur die für den vorliegenden HTA zu DES relevanten Ergebnisse dargestellt. Ergebnisse zum Vergleich Ballonangioplastie mit und ohne Stenting werden nicht dargestellt. Die Ergebnisse zur Effektivität von BMS gegenüber CABG werden hingegen berichtet, da die Daten Grundlage der von NICE durchgeführten Modellierung für den Vergleich zwischen DES und CABG sind.

Ergebnisse des Literaturreviews zur Effektivität zur Revaskularisierung durch BMS versus Bypasschirurgie bei Mehrgefäßerkrankung.

Es wurden sechs randomisierte klinische Studien zum Vergleich CABG vs. BMS identifiziert, davon drei mit einer Studienpopulation mit Eingefäßerkrankung (LAD), drei mit Mehrgefäßerkrankungen. Dementsprechend wurde die Metaanalyse nach diesen beiden Subgruppen untergliedert. Die Dauer des Follow-ups variierte zwischen sechs Monaten und drei Jahren. Die kombinierte Ereignisrate war unterschiedlich definiert, einige Studien schlossen zerebrovaskuläre Ereignisse ein, andere nicht. Die kombinierten Ereignisraten nach sechs und zwölf Monaten begünstigten CABG (OR=0,41 95%-KI: 0,22-0,74; bzw. OR=0,42 95%-KI: 0,34-0,53). Die Mehrzahl der Ereignisse war auf erneute Revaskularisationen zurückzuführen. Daten zur Mortalität standen nur für Multigegefäßerkrankungen zur Verfügung und wiesen Heterogenität auf. Die kalkulierten Hazardratios zur Mortalität im Vergleich BMS gegenüber CABG betrugen bei ARTS HR=1,12 95%-KI: 0,56-2,24, bei ERACI II HR=0,38 95%-KI: 0,17-0,84, bei SoS HR=2,91 95%-KI: 1,29-6,53. Für das Ereignis „irgendein Myokardinfarkt“ gab es keine Evidenz eines Unterschiedes zwischen BMS und CABG. Beim Endpunkt „erneute Revaskularisationen“ nach einem Jahr bestand in SoS und ARTS ein statistisch signifikanter Vorteil für CABG OR=0,16 95%-KI=0,12-0,23.

Die Qualitätsbewertung der Studien ergab, dass bei allen RCT die Anzahl der randomisierten Patienten angegeben worden und bei vier der Studien eine adäquate Randomisierung und verdeckte Allokation erfolgt war. Einschlusskriterien, Vergleichbarkeit der Studienarme und Kothesapien waren in allen Studien beschrieben worden. Drop-outs wurden nachverfolgt und mehr als 80% der Teilnehmer waren im letzten Follow-up eingeschlossen. Ein Versuch, zumindest die Bewerter der Ergebnisparameter zu verblinden, wurde nicht unternommen.

Ergebnisse zu Effektivität von DES gegenüber BMS

Es wurden 12 Studien zum Vergleich DES vs. BMS eingeschlossen (ASPECT, DELIVER, ELUTES, PATENTCY, TAXUS I, TAXUS II, SCORE, RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, FUTURE, ACTION). Nur für zwei der Studien, waren die Ergebnisse in Fachzeitschriften mit Peer-Review-Verfahren veröffentlicht worden. Der Rest stand nur als Kongressabstract, Konferenzpräsentation und an NICE eingereichte Ergebnisse zur Verfügung.

An den eingeschlossenen Studien waren insgesamt 4367 Patienten beteiligt. Die Mehrzahl der Studien hatten MACE oder MACCE als klinischen Endpunkt, die Definitionen waren nicht identisch. Unterschiedliche oder nicht spezifizierte Definitionen für Revaskularisierungen, machte eine Metaanalyse für diesen Parameter außer über die kombinierten Ereignishäufigkeiten unmöglich. Eine Metaanalyse wurde für die Parameter: kombinierte Ereignisse, Mortalität, Myokardinfarkt und binäre Restenose durchgeführt. Der maximale Zeithorizont betrug abgesehen von RAVEL (zwei Jahre) ein Jahr.

Die kombinierten Ereignisraten von DES gegenüber BMS nach sechs Monaten (OR=0,49 95%-KI: 0,38-0,61) und zwölf Monaten (OR=0,37 95%-KI: 0,27-0,50) begünstigten DES. Der Schätzer nach sechs Monaten wies Heterogenität auf, der konservative Random-effects-Schätzer betrug OR=0,59 (95%-KI: 0,31-1,11). Die RAVEL-Daten hielten den protektiven Effekt nach zwei Jahren (OR=0,46 95%-KI: 0,22-0,97). Die Sterblichkeit war in allen Studien gering, und es gab keine Evidenz für einen Unterschied zwischen den Interventionsarmen (1 Jahr OR=2,05 95%-KI: 0,87-4,84). Ebenso wenig gibt es Evidenz für einen Unterschied in der Inzidenz von Myokardinfarkten zwischen den beiden Armen, abgesehen von der SCORE-Studie, die deshalb abgebrochen wurde. Die binäre Restenose-rate wurde für sieben der eingeschlossenen Studien nach sechs und neun Monaten berichtet. Bei allen DES mit Taxan- oder Sirolimuswirkstoffen ist ein Vorteil zu verzeichnen, für Actinomycin hingegen nicht. Nach sechs Monaten betrug die OR=0,21 (95%-KI: 0,18-0,26).

Die Qualitätsbeurteilung der Studien wurde außer für RAVEL, TAXUS I und TAXUS II anhand von Abstracts durchgeführt: Dementsprechend wurden viele Punkte als nicht berichtet (item not adequately addressed) klassifiziert.

Schlussfolgerungen

Vergleich Bypassoperation gegenüber BMS: gegenwärtig sind Daten zur Langzeitmortalität von CABG im Vergleich zu BMS nur sehr begrenzt verfügbar und für die kurzfristigen Daten sind die Studienergebnisse heterogen und weisen auf keinen Unterschied in der

Mortalität hin. Im Vergleich zum Stenting ist CABG mit einer Reduktion der kombinierten Ereignisse von 55% und von annähernd 80% erneuter Revaskularisationen bei Ein- und Mehrgefäßerkrankung verbunden. Der Einfluss auf Lebensqualität und Kosten-Effektivität wird im ökonomischen Teil des Berichts analysiert. Derzeit ist kein Unterschied in der Mortalität ersichtlich.

DES vs. BMS: Die verfügbaren Daten erlauben keinerlei Schluss des Effekts von DES hinsichtlich Myokardinfarkt und Sterblichkeit. Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass DES die Restenoserate und dementsprechend erneute Revaskularisationen reduzieren. Die genaue Rate der Verminderung von Revaskularisationen scheint annähernd 60-70% nach zwölf Monaten zu betragen, aber es ist unklar, wieviele davon klinisch induziert sind. Die Ergebnisse einer Studie weisen darauf hin, dass der Effekt auch nach zwei Jahren aufrechterhalten wird, jedoch ist zu betonen, dass diese Ergebnisse vorläufig und unvollständig sind und die endgültigen Publikationen der Studien abgewartet werden um die Patientenzahlen und Ergebnisse zu bestätigen.

Übertragbarkeit

Die Epidemiologie der Erkrankung, der Entwicklungsstand der Technologie und die Indikationsstellung aus den Ergebnissen des HTA-Berichts von NICE erscheinen übertragbar. Der Versorgungskontext in Großbritannien hinsichtlich PCI ist jedoch unterschiedlich. Die zur Verfügung stehenden Kapazitäten für PCI sind dort geringer als in Deutschland, so dass es zu Wartezeiten kommt, was in Deutschland nicht der Fall ist. Die Vergütungssysteme sind ebenfalls unterschiedlich, die sozioökonomischen Konsequenzen, nämlich eine stärkere Belastung des Budgets des Gesundheitssystems sind jedoch ähnlich. Über unterschiedliche Patienten- oder Anbieterpräferenzen ist nichts bekannt.

3.2.3. Metaanalysen

Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. Lancet 2004;364(9434):583-591.

Fragestellung

Den Nutzen und die Sicherheit von DES gegenüber BMS über die Metaanalyse verschiedener randomisierter klinischer Studien zu quantifizieren.

Methodik

Eine Metaanalyse nach dem Standardprotokoll von QUORUM.

1. Informationsgewinnung

Literaturrecherche in PubMed vom 16.12.1998 bis 18.4.2004 mit den Schlagworten „drug*“ and „restenosis“ und zweite Suche mit den identifizierten Wirkstoffen in Kombination mit „stent“. Internetsuche mit den entsprechenden Schlagwörtern, speziell auch bei www.tctmd.com, www.theheart.org und www.clinicaltrialresults.org. Einschlusskriterien: RCT mit DES gegenüber BMS bei erwachsenen Patienten mit mittelfristigem Follow-up (6-12 Monate) in englischer Sprache, auch Abstracts wurden eingeschlossen. Die Extraktion wurde unabhängig von zwei Reviewern durchgeführt.

2. Bewertung der Information

Es fand keine Bewertung über Checklisten statt, jedoch wurden wesentliche Punkte des Studiendesigns Randomisierung, Verblindung, Multizenter extrahiert und die Outcomeerhebung im Text bewertet.

3. Informationssynthese

Die Autoren gingen von der Heterogenität der Studien aus und verwendeten deshalb ein Bayesianisches Modell für die Metaanalyse, das die Variation zwischen den Studien in den Odds ratios berücksichtigt. Der Bayes-Analyse-Ansatz erlaubt die Berücksichtigung von bekanntem Wissen (apriori-Wahrscheinlichkeiten) mit der neuen Information. Im verwendeten Modell wurde die Anfangsdistribution so gewählt, dass das Endergebnis nur die neue Information aus den Studien wiedergibt. Die Metaanalyse wurde anhand des Wirkstoffes (Sirolimus, Paclitaxel, andere) stratifiziert, wobei bei Paclitaxel-Stents noch zwischen polymerbeschichteten und nicht polymerbeschichteten Stents differenziert wurde. Als Ergebnisparameter wurden Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, TLR und kombinierte Ereignisrate (definiert als Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und TVR), binäre Restenose-rate, Rate an Eckenrestenose, Stentthrombosen und Stentmalapposition analysiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 15 prinzipiell für die Metaanalyse geeignete RCT identifiziert. Zwei Studien waren wegen Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen worden und der Follow-up war unvollständig (SCORE, ACTION), die beiden anderen (FUTURE I und FUTURE II) wurden aufgrund der Heterogenität des Wirkstoffes ausgeschlossen und die Analyse auf

Sirolimus-Stents und Paclitaxel-Stents (RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS, TAXUS I, TAXUS II, TAXUS IV, ASPECT, ELUTES, DELIVER, PATENCY) begrenzt. Eine Sekundäranalyse, die die o. g. Studien einschloss, zeigte, dass der Ausschluss keinen Einfluss auf einen der Endpunkte hatte.

Die Gesamtmortalität des DES-Arms unterschied sich in keiner der Untergruppen und in der Gesamtanalyse nicht gegenüber dem BMS-Arm: Sirolimus OR=1,15 95%-credibility interval (95%-CrI) 0,45-3,06, Paclitaxel mit Polymer OR=0,66 95%-CrI: 0-8,32, Paclitaxel ohne Polymer OR=0,89 95%-CrI: 0,26-2,67, Gesamtschätzer: OR=1,11 95%-CrI: 0,61-2,06. Das Gleiche gilt für Myokardinfarkte: Sirolimus OR=1,10 95%-CrI: 0,63-1,86, Paclitaxel mit Polymer OR=0,93 95%-CrI: 0,26-1,87, Paclitaxel ohne Polymer OR=0,60 95%-CrI: 0,24-1,60, Gesamtschätzer: OR=0,92 95%-CrI: 0,65-1,25.

Für TLR war bei Sirolimus-Stents (OR=0,15 95%-CrI: 0,02-0,46) und bei polymerbeschichteten Paclitaxel-Stents (OR=0,23 95%-CrI: 0,10-0,42) eine deutliche Verringerung gegenüber BMS feststellbar, bei nichtpolymerbeschichteten Paclitaxel-Stents (OR=0,64 95%-CrI: 0,39-1,05) war dieser Effekt nicht so ausgeprägt. Gesamtschätzer: OR=0,26 95%-CrI: 0,14-0,45).

Die Reduktion der kombinierten Ereignisrate (MACE) bei DES wurde vollständig durch die unterschiedlichen Revaskularisationsraten bestimmt: Sirolimus-Stents OR=0,28 95%-CrI: 0,17-0,41, polymerbeschichtete Paclitaxel-Stents: OR=0,47 95%-CrI: 0,25-0,71, nichtpolymerbeschichtete Stents: OR=0,67 95%-CrI: 0,42-1,00, Gesamtschätzer: OR=0,42 95%-CrI: 0,32-0,53.

Auch die binäre Restenoserate war bei Sirolimus-Stents und polymerbeschichteten Paclitaxel-Stents signifikant geringer als bei BMS, während der Effekt bei nichtpolymerbeschichteten Paclitaxel-Stents geringer und statistisch nicht signifikant war: Sirolimus-Stents OR=0,06 95%-CrI: 0,0-0,34, polymerbeschichtete Paclitaxel-Stents: OR=0,23 95%-CrI: 0,07-0,40, nichtpolymerbeschichtete Stents: OR=0,55 95%-CrI: 0,27-1,09, Gesamteffekt: OR=0,18 95%-CrI: 0,06-0,40.

Eine höherer Eckeneffekt (Restenose im proximalen oder distalen Ende des Stents) wurde in der SIRIUS-Studie für DES festgestellt OR=6,21 95%-CrI: 2,37-27,15. Die gesamten gepoolten Daten zeigten jedoch keine höheren Raten an Eckeneffekten durch DES OR=1,41 95%-CrI: 0,47-2,86. Der gepoolte Schätzer zeigte keine Unterschiede bei den Stentthromboseraten zwischen DES und BMS OR=1,08 95%-CrI: 0,53-2,20 und bei Stent-

malapposition OR=2,2 95%-CrI: 0,64-7,72. Allerdings war die Anzahl an Patienten, die mit IVUS untersucht wurden, gering.

Schlussfolgerungen

Sirolimus-Stents und polymerbeschichtete Paclitaxel-Stents reduzieren die binären Restenoseraten und die kombinierten Ereignisraten wirksam. Es gibt keine Evidenz dafür, dass sie die Mortalität oder die Myokardinfarktraten beeinflussen. Sie scheinen im kurz- und mittelfristigen Zeithorizont sicher zu sein, obwohl entgültige Schlüsse nicht möglich sind. Größere Studien mit längerem Follow-up sind notwendig, um die Rolle, die DES spielen könnten, besser zu definieren.

Hill RA, Dunder Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: An early systematic review to inform policy. Eur Heart J 2004;25(11):902-919

Fragestellung

Es soll eine systematische Bewertung der klinischen Effektivität von DES gegenüber BMS mittels eines systematischen Reviews durchgeführt werden, um die Informationsgrundlage für nationale Leitlinien zu schaffen.

Methodik

1. Informationsgewinnung

Datenbankrecherche siehe HTA-Bericht Hill et al. 2004 und zusätzlich Handsuche in Fachzeitschriften mit „peer-review“, bei kardiovaskulären Kongressen und im Internet bis Januar 2004.

Literaturselektion und Extraktion siehe HTA-Bericht Hill et al. 2004

2. Bewertung der Information

siehe HTA-Bericht Hill et al. 2004

3. Informationssynthese

siehe HTA-Bericht Hill et al. 2004

Ergebnisse

Es wurden 14 Studien mit insgesamt 5747 Patienten eingeschlossen: ASPECT, DELIVER I, ELUTES, PATENCY, TAXUS I, TAXUS II SR und MR, TAXUS IV, SCORE, E-SIRIUS, SIRIUS, FUTURE I, FUTURE II, ACTION. Gegenüber dem HTA-Bericht wurden TAXUS IV und FUTURE II komplett neu aufgenommen. E-SIRIUS wurde für die Parameter Ereignisrate, Mortalität und Myokardinfarkt neu aufgenommen. TAXUS II wurde im Unterschied zum HTA-Bericht entsprechend der unterschiedlichen Stents MR und SR als getrennte Studien in die Analyse einbezogen. Die Daten für ein Jahr Follow-up standen im Unterschied zum HTA-Bericht auch für TAXUS II und DELIVER und für den Follow-up nach zwei Jahren zusätzlich die Daten für TAXUS I zur Verfügung. Die Daten von SIRIUS nach einem Follow-up von einem Jahr, die im HTA-Bericht auf unpublizierten Informationen beruht hatten, waren bei der Ereignisrate geändert worden, ebenso die Ereignisraten von RAVEL für den Ein- und Zwei-Jahres-Follow-up und die Daten für die binäre Reste-

noseraten bei E-SIRIUS und ASPECT. Die Metaanalyse war im Unterschied zum HTA-Bericht, der auch einen gemeinsamen Schätzer für alle Studien präsentiert hatte, nur getrennt nach Subgruppen, die anhand des Wirkstoffes (Paclitaxel, Sirolimus, Everolimus, QP2, ActinomycinD) stratifiziert waren, durchgeführt worden. Dementsprechend lassen sich die Ergebnisse nicht mit denen des HTA-Berichtes vergleichen. Eine Unterscheidung zwischen polymerbeschichteten und nichtpolymerbeschichteten Stents erfolgte allerdings nicht.

Die Odds Ratio für die Ereignisrate nach sechs Monaten betrug für Paclitaxel-Stents $OR=0,55$ 95%-KI: 0,44-0,70, für Sirolimus-Stents $OR=0,32$ 95%-KI: 0,23-0,45, für Everolimus $OR=0,38$ 95%-KI: 0,08-1,76. Nach einem Jahr betrug die Ereignisrate bei Paclitaxel-Stents $OR=0,63$ 95%-KI: 0,47-0,84, bei Sirolimus-Stents $OR=0,30$ 95%-KI: 0,22-0,42. Für die übrigen DES lagen hier keine Daten mehr vor. Für den Zwei-Jahres-Follow-up lagen nur noch zwei Studien vor TAXUS I und RAVEL hier betrug die $OR=0,31$ 95%-KI: 0,03-3,17 bzw. $OR=0,23$ 95%-KI: 0,10-0,56.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen DES und BMS bei der Mortalität gab es zu keinem Zeitpunkt bei keinem Stenttyp. Abgesehen von der SCORE-Studie, die wegen einer erhöhten Anzahl von Stentthrombosen in der DES-Gruppe abgebrochen worden war und bei der ein signifikant höheres Risiko für einen Myokardinfarkt nach sechs Monaten und einem Jahr bestand $OR=7,84$ 95%-KI: 2,26-27,20 bzw. $OR=8,96$ 95%-KI: 3,04-26,41, gab es bei den anderen Studien zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Myokardinfarkte. Die binäre Restenoserate zwischen sechs und neun Monaten war, abgesehen von ActinomycinD-Stents, für alle DES statistisch signifikant verringert: Paclitaxel-Stents $OR=0,32$ 95%-KI: 0,24-0,42, Sirolimusstents $OR=0,05$ 95%-KI: 0,03-0,09, Everolimus $OR=0,10$ 95%-KI: 0,01-0,96 und ActionomycinD $OR=2,17$ 95%-KI: 0,93-5,07.

Schlussfolgerungen

Die Analyse zeigt, dass DES die Ereignisraten um 40-60% nach 12 Monaten reduzieren können. Die Daten sind jedoch begrenzt, was Patientenzahl, Länge des Follow-ups und die Methoden der Endpunktmessung, betrifft. (Da die Ereignisrate hauptsächlich von Revaskularisierungen abhängt, könnte sie durch angiografieinduzierte Revaskularisierungen erhöht worden sein und so die Studien zugunsten von DES verzerren). Die Bewertung sich schnell entwickelnder Technologien erfordert den Einschluss von Daten, die normalerweise nicht in systematische Reviews der Effektivität eingeschlossen werden würden.

Anmerkungen der Autoren des vorliegenden Berichts:

Die tabellarischen Angaben zur Studie ASPECT stimmen nicht wie angegeben mit der Publikation von Park et al. 2003 überein. Dort wurde nur ein klinischer Follow-up von 6 Monaten berichtet, die NICE- Tabelle wies aber Daten für einen Zeitraum bis zu einem Jahr aus. Die Quelle der zusätzlichen Daten wurde nicht angegeben.

Oliva G, Espallargues M, Pons JMV. Antiproliferative drug-eluting stents: Systematic review of the benefits and estimate of economic impact. Rev Esp Cardiol 2004;57(7):617-628.

Fragestellung

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von DES unter kontrollierten Studienbedingungen (efficacy) und unter Alltagsbedingungen (effectiveness) und die Sicherheit zu bewerten.

Methodik

Ein systematischer Review mit quantitativer und qualitativer Informationssynthese wurde durchgeführt.

1. Informationsgewinnung

Es wurde eine Datenbankrecherche in MEDLINE, EMBASE, dem Science Citation Index und in der Cochrane Library bis Januar 2004 durchgeführt. Außerdem wurde in Registern für klinische Studien, Konferenzpräsentationen und im Internet gesucht. Die Freitextbegriffe wurden angegeben. Referenzen der gefundenen Studien wurden ebenfalls durchgesehen. Publierte und unpublierte Originalstudien wurden unabhängig vom Studiendesign herangezogen. Einschlusskriterien für den Review: alle Studien mit antiproliferativen Medikamente-freisetzenden Stents beim Menschen, die als Endpunkt MACE (Tod, Myokardinfarkt und erneute Revaskularisationen) hatten. Die Sprache der Publikationen konnte englisch, französisch, italienisch oder spanisch sein. Anhand eines spezifischen Protokolls wurden folgende Daten extrahiert: Publikationstyp, Land, Studiendesign, Stichprobengröße, Patientencharakteristika, Anamnese, Ein- und Ausschlusskriterien, Vergleichsgruppen, Beschreibung der Intervention, Follow-up: Endpunktmessung, Compliance und Drop-outs, statistische Analyse und Ergebnisse.

2. Bewertung der Information

Eine Bewertung der internen Validität der Studien wurde anhand der Kriterien der Evidence-Based Medicine Working Group (Guyatt et al. 1993). durchgeführt. Im Ergebnisteil wurden folgende Kriterien benannt: Randomisierung, Verblindung, Intention-to-treat-Analyse, adäquater Follow-up mit Verlust unter 15%, Vergleichbarkeit zwischen den Studienarmen. Die Bewertung wurde durch zwei Reviewer durchgeführt.

3. Informationssynthese

Qualitative Informationssynthese: Zu den identifizierten RCT wurde eine tabellarische - Übersicht zu Intervention, Läsionstyp und Dauer des Follow-ups genannt, zu den identifizierten RCT und Beobachtungsstudien eine Übersicht zu Studiendesign, Intervention und den Ergebnissen zu binärer Restenoserate, Mortalität, Myokardinfarkt, erneuten Revaskularisationen und kombinierter Ereignisrate angegeben, für RCT wurde das relative Risiko und die „number needed to treat (NNT)“ für erneute Revaskularisationen berechnet.

Quantitative Informationssynthese: Es wurde eine Metaanalyse der RCT für die Revaskularisationsraten, in der Regel TLR und wenn nicht verfügbar, TVR durchgeführt. Dabei wurden 37 Patienten aus der ASPECT-Studie, die eine andere Antiplättchen-Therapie erhalten hatten, ausgeschlossen. Es wurde sowohl die Fixed-Effects-Methode als auch die Random-Effects-Methode verwendet, die statistische Heterogenität wurde mit der Q-Statistik getestet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden zwölf veröffentlichte Studien identifiziert, davon sieben RCT. Darüber hinaus wurden weitere unpublizierte oder noch nicht abgeschlossene Studien identifiziert. Ausgeschlossen wurden ACTION, BRILLIANT, BATMAN, PRESENT I, SCORE, weil sie wegen Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen abgebrochen worden waren. In die Metaanalyse eingeschlossen wurden: RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS, ASPECT, TAXUS I, TAXUS II, TAXUS IV, DELIVER I, ELUTES, FUTURE I. Der Zeithorizont des Follow-ups dieser Studien lag zwischen 6 und 12 Monaten, welche Werte genau verwendet worden waren, war nicht angegeben. Zusätzlich wurden in die qualitative Informationssynthese eingeschlossen: FIM, BIFURCATION, ISR Register Rotterdam, ISR Register Brasilien, RESEARCH-Register, TAXUS III, DELIVER II, PRESENT II, EVIDENT.

Neben einer Metaanalyse für die gesamten elf Studien für den Endpunkt erneute Revaskularisationen wurden für Sirolimus- und Paclitaxel-Stents gesonderte Metaanalysen

durchgeführt. Statistische Heterogenität war festgestellt worden: Q-Test $p < 0,1$. Mit der Random-Effects-Methode wurde für DES gegenüber BMS ein relatives Risiko (RR) für erneute Revaskularisationen von $RR=0,21$ 95%-KI: 0,13-0,34 für Sirolimus-Stents von $RR=0,43$ 95%-KI: 0,24-0,76, für Paclitaxel-Stents (keine Unterscheidung bezüglich polymerbeschichtet oder nicht) und von $RR=0,31$ 95%-KI: 0,19-0,51 für alle DES auch inklusive von FUTURE I (Everolimus) errechnet. Die Metaanalyse weist darauf hin, dass die Verwendung von DES die Anzahl erneuter Revaskularisationen um 69% reduzieren könnte. Die Ergebnisse für Sirolimus sind etwas günstiger als die für Paclitaxel. Eine Sensitivitätsanalyse der Metaanalyse war durch kumulatives Hinzufügen der einzelnen Studien durchgeführt worden, änderte aber nichts Substanzielles an den Ergebnissen.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Metaanalysen weisen darauf hin, dass Sirolimus- oder Paclitaxel-Stents die Notwendigkeit erneuter Revaskularisationen bei einer de novo Läsion unter 30 mm Länge und bei 2,5-3,5 mm Gefäßdurchmesser nach 12 Monaten um 69% senken kann. Kein weiterer klinischer Nutzen konnte festgestellt werden. Obwohl es einige Gründe für Optimismus bei der Entwicklung Medikamente-freisetzender Stents gibt, sind weitere RCT notwendig, um Subgruppen von Patienten und Läsionstypen festzustellen, bei denen DES den größten Nutzen bringen, so dass ein kosteneffektiverer Einsatz der Technologie möglich ist.

3.3. Beschreibung und Informationssynthese der RCT zum Vergleich DES gegenüber BMS

Insgesamt konnten 23 RCT identifiziert werden, die den Einschlusskriterien beim Vergleich von DES gegenüber BMS entsprachen. Davon waren 13 noch nicht beendet, bzw. noch nicht mit entsprechend ausführlicher Beschreibung des Studiendesigns präsentiert oder publiziert worden (siehe Tabelle 21). Während der Erstellung des vorliegenden Berichts wurden zwei der angegebenen Studien publiziert, konnten aber nicht mehr in die Informationssynthese aufgenommen werden. Außerdem wurde eine zusätzliche Publikation zu einem RCT zum Vergleich Taxus™- vs. Cypher™ identifiziert, die ebenfalls nicht mehr aufgenommen werden konnte. Die Quellenangaben der drei RCT werden im Literaturverzeichnis im Anhang separat aufgeführt.

Tabelle 21: RCT, die den Einschlusskriterien entsprachen, aber in der Informationssynthese noch nicht berücksichtigt werden konnten

Bezeichnung	Beschreibung	Status/Veröffentlichung
Taxus		
TAXUS V de novo	Taxus SR vs.. BMS kleinere (RD 2,25-4,0 mm und längere (10-46 mm) de novo-Läsionen, überlappende Stents, Randomisierung nach Prädilatation, Cutting ballon erlaubt ca. 1215 Patienten	Präsentation 2005
TAXUS V ISR	Taxus SR vs. Beta-Brachytherapie bei Instent-Restenosen RD 2,5-3,75 mm, Länge ≤46 mm, überlappende Stents erlaubt 488 Patienten	Präsentation 2005
TAXUS VI	Taxus MR vs. BMS in de novo- Läsionen in langen Läsionen mit mehreren Stents pro Läsion 446 Patienten	Ergebnisse des 9 Monats-FU auf PCR 2004 präsentiert
HORIZON AMI	Taxus vs. BMS bei akutem MI unter verschiedener antithrombotischer Medikation und mit kompletter Revaskularisation vs. Mehrstufiger PCI, insgesamt 3400 Patienten	?
Cypher		
DECODE US	Cypher vs. BMS in insulinabhängigen und nicht-insulinabhängigen Diabetikern 100 Patienten	?
DECODE	Cypher vs. BMS in insulinabhängigen und nicht-insulinabhängigen Diabetikern 100 Patienten in Europa	?
DIABETES	Cypher vs. BMS in Typ 2-Diabetikern 149 Patienten in 4 Zentren in Spanien	Präsentation TCT 2004
SES SMART	Cypher vs. BMS in kleinen Gefäßen RD<2,74 mm 257 Patienten	präsentiert auf ACC 2004 publiziert, aber nicht mehr aufgenommen
SISR	Cypher vs. Brachytherapie bei Instent-Restenose 276 Pat.Cypher vs. 134 BT je zur Hälfte Beta- und Gamma-Strahlen	?
Cypher-AMI	Cypher vs. BMS bei Patienten mit STEMI und NSTEMI	?
TYPHOON	Cypher vs. BMS bei akutem Herzinfarkt 700 Patienten in Europa, Asien und Australien	Präsentation 2005
Cypher vs Taxus		
ISAR-DESIRE	konsequente Patienten mit ISR randomisiert Cypher, Taxus, Ballondilatation 300 Patienten in 2 Zentren	Präsentation ESC 2004 publiziert, aber nicht mehr aufgenommen
REALITY	de novo-Läsionen RD 2,25-3,0 mm, maximal zwei Gefäße 1350 Patienten in Europa	Präsentation ACC 2005
SIRTAX	alle konsekutiven Indikationen ,1000 Patienten, Bern	Präsentation ACC 2005

FU=Follow-up

Folgende RCT wurden in die Informationssynthese zum Vergleich DES gegenüber BMS eingeschlossen:

Tabelle 22: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT zum Vergleich DES-BMS

Studienakronym	Fachzeitschriftenartikel	Kongresspräsentation
RAVEL	Morice et al. 2002	Morice ACC-Kongress 2004
	Abizaid et al. 2004	
SIRIUS	Moses et al. 2003	Moses ACC-Kongress 2004
	Holmes et al. 2004	
	Moussa et al. 2004	
C-SIRIUS	Schampaert et al. 2003	Schofer ACC-Kongress 2004
E-SIRIUS	Schofer et al. 2004	Schofer ACC-Kongress 2004
		Schofer ESC-Kongress 2004
TAXUS I	Grube et al. 2003	Grube ACC-Kongress 2004
		eventuell noch PCR 2004
TAXUS II	Colombo et al. 2003	Colombo TCT 2004
TAXUS IV	Stone et al. 2004 a	Ellis ACC-Kongress 2004
	Stone et al. 2004 b	Stone TCT 2004
ASPECT	Park et al. 2003	
DELIVER I	Lansky et al. 2004	O'Neill ACC2003
		Knopf TCT 2003
ELUTES	Gershlick et al. 2004	
SIRIUS, C-		Schampaert TCT 2004
SIRIUS, E-		
SIRIUS Diabeti-		
ker gepoolt		
TAXUS II, TAXUS		Hermiller TCT 2004
IV Diabetiker		

Für alle eingeschlossenen RCT standen Publikationen in Fachzeitschriften zur Verfügung, in denen Studiendesign und Ergebnisse der Studien berichtet wurden. Beim Großteil der RCT konnten Updates weiterer Follow-up-Ergebnisse aus im Internet verfügbaren Kongresspräsentationen entnommen werden.

3.3.1. Studienqualität

Einer Bewertung der Studienqualität anhand der nach dem CONSORT-Statement modifizierten Checkliste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000) wurde nur für in Fachzeitschriften mit Peer-Review-Verfahren veröffentlichte Publikationen durchgeführt. Die in Kongresspräsentationen enthaltenen Informationen sind für eine solche Bewertung in der Regel nicht ausreichend. Insgesamt wurden 15 Publikationen bewertet: Sieben Publikationen zu Sirolimus-freisetzenden Stents (RAVEL: Morice et al. 2002, Abizaid et al. 2004, SIRIUS: Moses et al. 2003, Holmes et al. 2004, Moussa et al. 2004, C-SIRIUS: Schampaert et al. 2004, E-SIRIUS: Schofer et al. 2003, vier Publikationen zu polymerbeschichteten Paclitaxel-freisetzenden Stents (TAXUS I: Grube et al. 2003, TAXUS II: Colombo et al. 2003, TAXUS IV: Stone et al. 2004a, Stone et al. 2004b) und drei Publikationen zu nichtpolymerbeschichteten Paclitaxel-freisetzenden Stents (ASPECT: Park et al. 2003, DELIVER I: Lansky et al. 2004, ELU-

TES: Gershlick et al. 2004). Die Bewertung der Studienqualität wird anhand der Abschnitte der Checkliste strukturiert: Auswahl der Studienteilnehmer, Zuordnung und Studienteilnahme, Intervention und Studienadministration, Outcome-Messung, Drop-outs, Statistische Analyse und Diskussion.

3.3.1.1. Auswahl der Studienteilnehmer

In allen Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien insbesondere die angiografischen Kriterien definiert und vor der Intervention festgelegt, bei TAXUS I wurden allerdings keine nähere Angaben zum Anginastatus gemacht. Eine reliable und valide Erfassung des Erkrankungsstatus ist durch die vor der Intervention durchgeführte Angiografie in allen Studien gewährleistet. Der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-ups wurde in allen Studien angegeben. Eine Beschreibung der Stichprobenberechnung ist außer für TAXUS I (Grube et al. 2003) bei allen Studien vorhanden. Bei Nachfolgepublikationen wurde auf die erste Publikation verwiesen. Keine der Studienpopulationen kann als repräsentativ für die „Standardnutzer der Intervention“ gelten. Viele Indikationsgruppen wie Patienten mit akutem Myokardinfarkt, mit Instentrestenosen, Patienten mit Komorbiditäten, mit eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels wurden ausgeschlossen. Nur bei SIRIUS durfte auch mehr als ein Stent verwendet werden.

3.3.1.2. Zuordnung und Studienteilnahme

Bei allen Studien erfolgte eine Randomisierung, bei elf der 15 Publikationen (zehn Studien) wurde das Verfahren der Randomisierung hinsichtlich der Erzeugung der Zufallssequenzen und der Unzugänglichkeit der Allokationssequenz bis zur Intervention beschrieben. Es handelte sich überall um anerkannte Verfahren mit verdeckter Gruppenzuweisung. Für TAXUS I, TAXUS II, DELIVER I und ELUTES fehlte die Beschreibung des Randomisierungsverfahrens. Neun der zehn Studien (15 Publikationen) waren doppelt verblindet, bei DELIVER I fehlten genauere Angaben zur Verblindung in der Publikation, einer Kongresspräsentation war jedoch zu entnehmen, dass es sich um eine einfach verblindete Studie handelte. Bei acht Studien erfolgte auch eine verblindete Outcome-Messung. Bei DELIVER I und ELUTES fehlten hierzu die Angaben. Bei allen Studien wurden Patientencharakteristika in beiden Interventionsgruppen zu Beginn der Studie verglichen und es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei Studien mit geringen Fallzahlen (TAXUS I und die Untergruppen von TAXUS II, sowie von ELUTES) sind jedoch deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen möglich, die klinisch relevant sein könnten, auch wenn sie nicht statistisch signifikant sind.

3.3.1.3. Intervention und Studienadministration

Eine Vergleichbarkeit und valide Erfassung der Intervention und vergleichbare Kotherapien in beiden Interventionsarmen waren in der Regel für alle Studien gegeben. Es waren zwar abweichende Behandlungen wie der Gebrauch oder Nichtgebrauch von GPIIb/IIIa-Inhibitoren, direktes Stenting (C- und E-SIRIUS) möglich, diese wurden jedoch nicht differentiell nach Studienarmen angewendet. Bei ASPECT betrug die Dauer der Clopidogrelmedikation in einem Zentrum sechs Monate, in den anderen beiden Zentren nur einen Monat. Angaben über mögliche zentrumsspezifische Unterschiede fehlen in der Regel.

3.3.1.4. Outcome-Messung

Bei allen Studien wurden angiografische und klinische Parameter erhoben, insofern wurden auch die aus der Sicht des Patienten in erster Linie interessierenden klinischen Zielgrößen berücksichtigt. Allerdings ist bei keiner der Studien die Stichprobe so groß, dass statistisch signifikante Unterschiede seltener, aber schwerer Ereignisse wie Tod oder -Myokardinfarkte festgestellt werden könnten. Daten zur Lebensqualität der Patienten speziell mit und ohne Restenose wurden nicht erhoben. Kleinere Studien hatten als primäre Zielgröße angiografische Endpunkte (ASPECT, ELUTES, C-SIRIUS, E-SIRIUS). In der Publikation zu DELIVER I wurden, obwohl die primäre Zielgröße hier Versagen des Zielgefäßes war (TVF), mit Ausnahme der Zielläsionsrevaskularisation nur die angiografischen Parameter berichtet. Die angiografischen Endpunkte wurden in allen Studien außer DELIVER I, SIRIUS und TAXUS IV durch eine routinemäßige Angiografie nach 4-6, 8 - oder 9 Monaten bei allen Patienten erhoben. Bei DELIVER I, SIRIUS und TAXUS IV wurde nur für einen vorherbestimmten Teil der Studienpopulation in beiden Interventionsgruppen eine Routineangiografie durchgeführt. In DELIVER I und TAXUS IV erhielten 43% und in SIRIUS 66% der Studienpopulation eine Routineangiografie. Die Auswertung erfolgte durch unabhängige Labors, bei acht der zehn Studien sicher verblindet (siehe - oben). Klinische Endpunkte waren vorab definiert und in sieben der zehn Studien wurden die klinischen Endpunkte von einem unabhängigen verblindeten „clinical events committee“ beurteilt. Bei TAXUS I, DELIVER I und ELUTES fehlen Angaben hierzu. Hier ist zu erwähnen, dass eine unverzerrte Messung des klinischen Endpunktes der erneuten Revaskularisierung durch eine Routineangiografie konterkariert wird. Aus früheren Studien ist bekannt, dass die Durchführung einer Angiografie zusätzliche Revaskularisierungen induziert. Aus diesem Grund ist es von Vorteil, wenn ein Teil der Studienpopulation keine Routineangiografie erhält. So sind Vergleiche zwischen beiden Gruppen möglich. Tatsächlich durchgeführt wurde der Vergleich nur in der jeweils zweiten Publikation zu SIRI-

US und TAXUS IV (Holmes et al. 2004, Stone et al. 2004b). Um angiografisch induzierte Revaskularisationen zu beschränken, wurde in einem Teil der Studien explizit versucht, nur klinisch induzierte Revaskularisationen zu werten. Bei TAXUS IV, SIRIUS und C-SIRIUS werden explizit nur ischämiegetrieben bzw. klinisch induzierte Revaskularisierungen gewertet. Bei TAXUS IV wurde ischämiegetrieben definiert als mindestens 50% Durchmesserstenose und ein auffälliger Befund im Belastungs-EKG oder 70% Durchmesserstenose in Verbindung mit Symptomen. In SIRIUS und C-SIRIUS wurde klinisch getrieben definiert als 50% Durchmesserstenose und Anginasymptome oder auffälliger Befund im Belastungs-EKG oder als 70% Durchmesserstenose ohne jegliches weitere klinische Symptom. In E-SIRIUS wurde keine Unterscheidung zwischen klinisch und angiografisch induziert erwähnt oder definiert. Da in C-SIRIUS und E-SIRIUS die gleiche Methodik verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass hier ebenfalls die o. g. Definition zugrunde gelegt wurde. In ASPECT wurden nur Restenosen mit klinischen - Ischämiesymptomen revaskularisiert, eine nähere Definition hiervon fehlte jedoch. In allen übrigen Studien (RAVEL, TAXUS I, TAXUS II, DELIVER I, ELUTES) wurde in der Definition der Endpunkte keine Differenzierung zwischen klinisch und angiografisch induzierten Revaskularisationen vorgenommen. Bei RAVEL und ELUTES wurde jedoch bei der Präsentation der Ergebnisse zwischen klinisch und angiografisch induzierten Revaskularisationen unterschieden, bei DELIVER I war das in der Publikation nicht der Fall, da hier fast ausschließlich angiografische Endpunkte berichtet wurden. In Kongresspräsentationen wurden klinisch induzierte Revaskularisationen jedoch getrennt berichtet.

3.3.1.5. Drop Outs

Alle Studien hatten hohe Follow-up-Raten für die klinischen Endpunkte. Sie betrugen zwischen 96,8 und 100%. Die berichteten Follow-up-Zeiträume betrugen ein Jahr bei RAVEL, SIRIUS, TAXUS I, TAXUS II und TAXUS IV, 8 Monate für C- und E-SIRIUS und DELIVER I und 6 Monate für ASPECT und ELUTES. Die Follow-up-Raten für die angiografischen Endpunkte lagen, abgesehen von SIRIUS, TAXUS IV und DELIVER I (siehe oben) zwischen 88% und 98,4%. In der Regel wurden auch die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie berichtet. Bei TAXUS I und TAXUS II war das nicht der Fall, was aber bei Follow-up-Raten für angiografische und klinische Endpunkte von über 98% nicht relevant ist. In der Subgruppenanalyse zu Patienten mit Diabetes mellitus von Abizaid et al. 2004 und Moussa et al. 2004 betrugen die Follow-up-Raten 100%. Der niedrige Anteil von Patienten mit Routineangiografie von ca. 43% in den großen Studien ist hier nicht negativ zu bewerten, weil von den für die Angiografie vorgesehenen Patienten ebenfalls ca. 86% eine An-

giografie erhielten und für die übrigen Patienten hohe klinische Follow-up-Raten erreicht wurden.

3.3.1.6. Statistische Analyse

Bei allen Studien wurde eine Intention-to-treat-Analyse mit adäquaten statistischen Verfahren durchgeführt. Primäre und sekundäre Endpunkte wurden mit Ausnahme der Publikation zu DELIVER I in allen Publikationen für beide Interventionsgruppen mit den p-Werten der entsprechenden Hypothesentests als Präzisionsmaß berichtet. Bei TAXUS IV und SIRIUS wurden auch Regressionsanalysen durchgeführt, um Einflussvariablen auf die Restenosefreiheit bzw. TLR- oder MACE-Raten zu ermitteln. Die verwendeten Regressionsmodelle wurden jedoch erst in der jeweils zweiten Publikation näher beschrieben. Das Problem des multiplen Testens, das bei der Vielzahl der Variablen, die in den Regressionsmodellen getestet wurden, zweifellos besteht, wurde nicht weiter problematisiert.

3.3.1.7. Diskussion

Die Diskussion ist der Bestandteil der Publikationen, in der die hohe methodische Qualität der Studien etwas abfällt. Durchgehend fehlte eine Diskussion von möglichen Verzerrungen der Effektschätzer zugunsten der einen oder anderen Interventionsgruppe. Das Problem von angiografieinduzierten Revaskularisationen wurde nur in der Publikation von Holmes et al. 2004 (TAXUS IV) diskutiert. Statistische Unsicherheiten wurden in der Regel diskutiert. Bei TAXUS I und TAXUS II, zwei Studien mit kleinen Fallzahlen und damit potenziell höheren statistischen Unsicherheiten fehlte dieser Punkt in der Diskussion. Die Gefahr multiplen Testens war für die in SIRIUS und TAXUS IV verwendeten Regressionsmodelle, in denen eine Vielzahl von Einflussvariablen auf statistische Signifikanz hinsichtlich der Zielgröße getestet wurden, relevant, wurde dort aber nicht angesprochen. Hingegen wurde in allen Publikationen außer ASPECT auf die fehlende Generalisierbarkeit der Aussagen zur Effektivität von DES auf Patientenpopulationen, die in den Studien ausgeschlossen worden waren, gemacht. Die Ergebnisse wurden auch stets in Bezug auf die Studienhypothese und im Kontext der Evidenz aus anderen relevanten Studien analysiert.

3.3.2. Studiencharakteristika

In Tabelle 23 und 24 sind allgemeine Angaben, die Art der Technologie, das Studiendesign und die Definition der erhobenen Ergebnisparameter beschrieben. In Tabelle 25 finden sich Patientencharakteristika, in Tabelle 26 sind die klinischen, in Tabelle 27 die angiografischen Ergebnisparameter extrahiert, die Grundlage für die Metaanalyse waren. In Tabelle 28 sind Ergebnisparameter für Subpopulationen beschrieben, in Tabelle 29 die Zielgröße „kombinierte klinische Ereignisse“ entsprechend der verschiedenen Definitionen von kombinierten klinischen Ereignissen extrahiert bzw. berechnet. Die Tabellen finden sich im Anschluss an die Ergebnisse der Metaanalysen.

3.3.2.1. Allgemeine Angaben

Bei allen eingeschlossenen RCT handelte es sich um Multizenter-Studien, die Patienten aus drei bis 73 Kliniken rekrutierten. Die drei größten Studien SIRIUS, DELIVER I und TAXUS IV mit jeweils ca. 1100, 1000 bzw. 1300 Patienten waren auf die USA beschränkt. C-SIRIUS wurde in Kanada durchgeführt, TAXUS I ausschließlich in Deutschland, ASPECT in Asien und E-SIRIUS und ELUTES in Europa. RAVEL hatte neben europäischen Zentren auch Zentren in Lateinamerika einbezogen. An TAXUS II waren Zentren aus Europa, Lateinamerika, Kanada, Australien und Neuseeland beteiligt. Insgesamt waren 5111 Patienten in den eingeschlossenen Studien untersucht worden. Der Zeitraum der Rekrutierung der Studienpatienten lag zwischen Januar 2000 und Juli 2002.

3.3.2.2. Art der Technologie (Stents, Stentingtechnik und Begleitmedikation)

In allen RCT wurden DES mit BMS des gleichen Stenttyps verglichen. RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS und E-SIRIUS verwendeten den Cypher™-Stent mit dem BxVelocity als BMS-Trägerstent, der mit einem Polymer beschichtet ist und $1,4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Sirolimus enthält. Der Cypher™-Stent wurde nur mit einer Form der Freisetzungskinetik, der „slow release“ (SR) in den RCT verwendet. Hierbei werden 80% des Wirkstoffs in 30 Tagen freigesetzt. Bei den Paclitaxel-freisetzenden Stents wurden in den TAXUS-Studien polymerbeschichtete Trägerstents verwendet, bei TAXUS I und TAXUS II wurde der NIRx-Stent als Trägerstent verwendet, bei TAXUS IV der Express²-Stent. Paclitaxel war in allen TAXUS-Studien mit einer Dichte von $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ aufgetragen. In TAXUS II wurden jedoch zwei verschiedene Freisetzungskinetiken verwendet: „moderate release“ (MR) und „slow release“. Die Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit getrennt aufgeführt. In ASPECT, ELUTES und DELIVER I wurden DES verwendet, bei welchen Paclitaxel ohne Polymerschicht direkt auf den BMS aufgetragen wurde. Es wurden verschiedene Trägerstents und ver-

schiedene Dosierungen verwendet (Supra-G, V-Flex Plus und RX ML PENTA, s. Tabelle 23).

Bei RAVEL, SIRIUS, ASPECT, ELUTES, DELIVER I und allen eingeschlossenen TAXUS-Studien wurden die Läsionen vor der Stentimplantation vordilatiert. Bei C-SIRIUS und E-SIRIUS war auch direktes Stenting ohne Vordilatation erlaubt.

Die Begleitmedikation war bei allen Studien angegeben. Bei SIRIUS, C-SIRIUS, TAXUS I, TAXUS IV, ELUTES und DELIVER I wurde nach der Intervention eine antithrombotische Medikation aus Aspirin und Clopidogrel gegeben, bei RAVEL, E-SIRIUS, TAXUS II konnte statt Clopidogrel auch Ticlopidin gegeben werden, bei ASPECT wurde als weitere Alternative zu Clopidogrel auch Cilostazol gegeben. Aspirin wurde auf unbeschränkte Dauer verschrieben, Clopidogrel bzw. das Alternativmedikament wurde bei RAVEL, C-SIRIUS und E-SIRIUS zwei Monate gegeben, bei SIRIUS, ELUTES und DELIVER I drei Monate, bei ASPECT in zwei Zentren einen Monat und in einem Zentrum sechs Monate. Bei den TAXUS-Studien betrug die Dauer sechs Monate bzw. bei TAXUS II mindestens sechs Monate. Außer bei TAXUS I, TAXUS II und ASPECT, konnten nach ärztlicher Entscheidung GP IIB/IIIA-Inhibitoren während der Intervention verabreicht werden.

Insgesamt wurden in den RCT 1792 Patienten zur Sicherheit und Wirksamkeit des polymerbeschichteten Sirolimus-freisetzenden Cypher™-Stents, 1911 Patienten zum polymerbeschichteten Paclitaxel-freisetzenden Taxus™- Stent und 1408 Patienten zu drei verschiedenen nichtpolymer-basierten Paclitaxel-freisetzenden Stents untersucht.

3.3.2.3. Studiendesign

Entsprechend der Einschlusskriterien handelt es sich ausschließlich um randomisierte klinische Studien. Neun der zehn Studien (15 Publikationen) waren doppelt verblindet, bei DELIVER I fehlten genauere Angaben zur Verblindung in der Publikation, einer Kongresspräsentation war jedoch zu entnehmen, dass es sich um eine einfach verblindete Studie handelte. Bei acht Studien erfolgte auch eine verblindete Outcome-Messung. Angaben hierzu fehlten bei ELUTES und DELIVER I. In sechs Studien wurden Angaben zum Ausscheiden von Patienten nach der Randomisierung und den Ausschlussgründen gemacht (SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS, TAXUS IV, ELUTES, DELIVER I). Bei den übrigen Studien ist unklar, ob keine Patienten nachträglich ausgeschlossen wurden oder ob dies nicht berichtet wurde. Die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten betrug maximal 4% (SIRIUS).

Der Zeitraum des klinischen Follow-ups reichte von 6 Monaten bis drei Jahre, wobei für fünf Studien Ein-Jahres-Daten zur Verfügung stehen. Der Zeitraum des angiografischen Follow-ups lag zwischen vier und neun Monaten, wobei vier Studien den Follow-up nach sechs Monaten hatten, vier Studien nach acht Monaten, eine bei neun Monaten und eine zwischen vier und sechs Monaten.

Die Vollständigkeit des klinischen Follow-ups lag zwischen 92% und 100%. Die Vollständigkeit des angiografischen Follow-ups, bei welchen der Follow-up für die gesamte Studienpopulation vorgesehen war (RAVEL, C-SIRIUS, E-SIRIUS, TAXUS I, TAXUS II, ASPECT, ELUTES) lag zwischen 88% und 98%. Die Studien, die nur einen Teil der Studiengesamtpopulation für eine Follow-up-Angiografie vorgesehen hatten (SIRIUS, TAXUS IV und DELIVER I), wiesen, bezogen auf die dafür vorgesehenen Untergruppen einen Follow-up von 85%, 76% und 88% auf.

3.3.2.4. Ergebnisparameter

Die Definition der primären und sekundären Endpunkte variierte zwischen den Studien (siehe Tabelle 23). Auch wenn bei der Zielgrößendefinition keine angiografischen Zielgrößen genannt waren, wurden in allen Studien angiografische Follow-up-Daten mitberichtet, in der Regel binäre Restenoserate und später Lumenverlust („late loss“). Die meisten Studien verwendeten als klinische Zielgröße eine Kombination verschiedener kardialer klinischer Ereignisse (MACE). Die Definition der MACE war teils ebenfalls unterschiedlich. Die Hauptunterschiede bestanden zum einen in der Definition des Todes entweder als Herztod oder als Tod durch alle Ursachen und zum anderen darin, ob bei erneuten Revaskularisationen nur Revaskularisationen der Zielläsion (TLR) oder des Zielgefäßes (TVR) in die MACE einbezogen wurden. Ein weiterer Unterschied bestand darin, ob zwischen ischämiegetriebenen Revaskularisationen und angiografisch induzierten Revaskularisationen unterschieden wurde, bzw. welche berücksichtigt wurden. Die zu MACE kombinierten klinischen Ereignisse wurden teils in unterschiedlicher Form berichtet. Zum Teil waren die einzelnen Ereignisse nicht hierarchisch angegeben, d.h. ein Patient der zwei verschiedene Ereignisse hatte, wurde zweifach aufgeführt, bei der kombinierten MACE jedoch nur einmal. In anderen Studien wurden die Ereignisse hierarchisch berichtet, d. h. bei zwei Ereignissen pro Patient wurde nur eines (vermutlich das schwerwiegendere) berichtet. Dies erschwert die Vergleichbarkeit.

3.3.2.5. Patientencharakteristika

Genaue Informationen der Patientencharakteristika sind in Tabelle 25 zu finden. Bei allen eingeschlossenen Studien außer DELIVER I wurde jeweils nur eine de novo-Läsion behandelt. Bei DELIVER I wurde zwar ebenfalls nur eine Läsion mit einem DES behandelt, es durfte jedoch noch eine weitere Läsion mit einem BMS gestentet werden. Die durchschnittlichen Läsionslängen der Studien betrugen zwischen 9,6 und 14,9 mm, wobei alle SIRIUS-Studien Läsionslängen über 14 mm aufwiesen. TAXUS IV hatte eine durchschnittliche Läsionslänge von 13,4 mm. Der durchschnittliche Gefäßdurchmesser der Läsionen lag zwischen 2,6 und 3,0 mm, wobei die Studien mit Sirolimus-freisetzenden Stents durchschnittliche Gefäßdurchmesser an der unteren Grenze zwischen 2,6 und 2,8 mm aufwiesen. Die Studien mit dem TAXUS™-Stent hatten Gefäßdurchmesser zwischen 2,7 und 3,0 mm. Bei den Studien der nichtpolymer-beschichteten Paclitaxel-freisetzenden Stents wiesen die behandelten Gefäße durchschnittlich einen Durchmesser von 2,9-3,0 mm auf. Das Restenoserisiko war dementsprechend in SIRIUS am höchsten, am niedrigsten in den Studien mit nichtpolymer-basierten Stents. Die TAXUS IV-Studie liegt dazwischen.

Bei allen Studien waren Patienten mit akutem Myokardinfarkt und komplexeren Läsionen (Bifurkationen, schwere Kalzifizierung, Okklusion etc.) und einer Ejektionsfraktion des linken Ventrikels < 25-35% ausgeschlossen worden.

Der Anteil männlicher Patienten lag zwischen 70 und 88%. Das durchschnittliche Alter variierte zwischen 56 und 64 Jahren, der Anteil an Diabetikern zwischen 16% und 31%. Angaben zu Risikofaktoren und dem klinischen Erkrankungsstatus sowie zur Charakterisierung der Läsionen wurden in allen Studien gemacht.

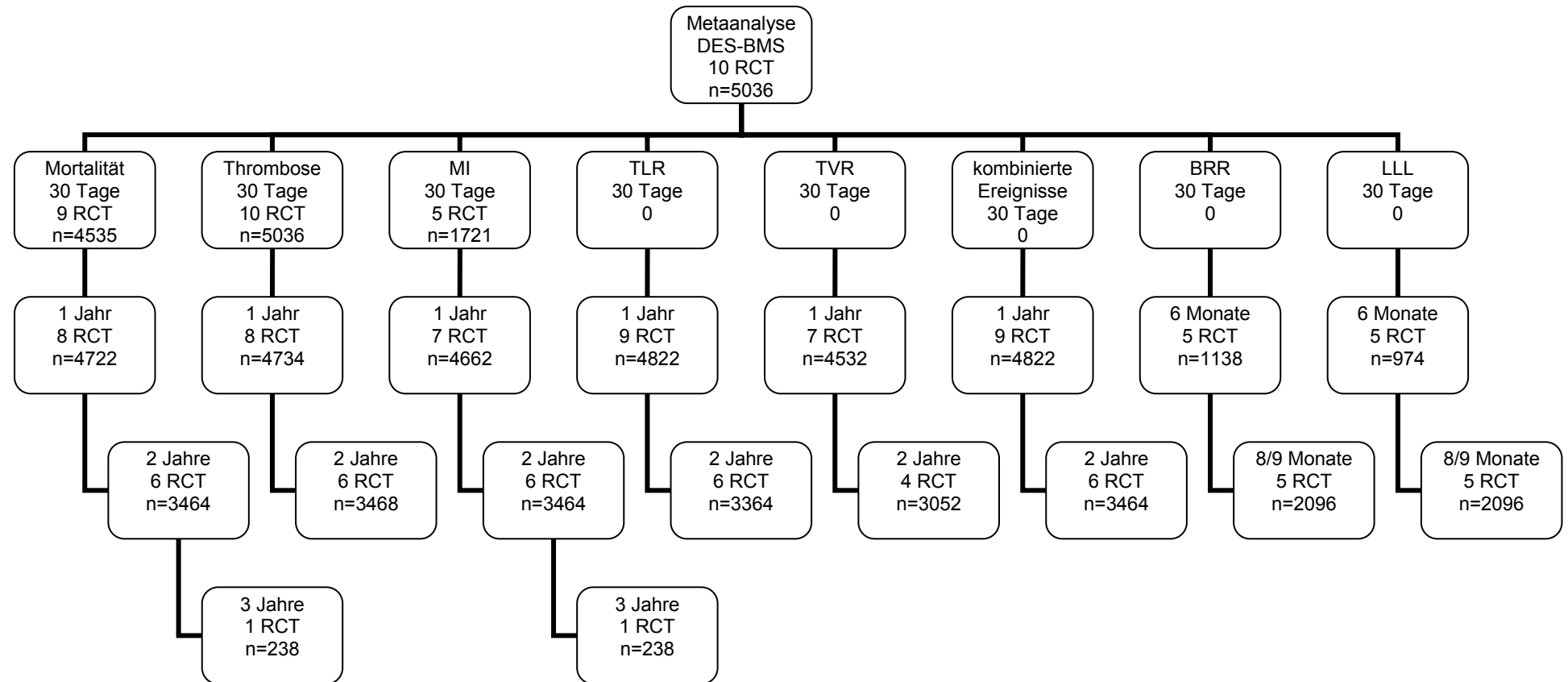
3.3.3. Quantitative Informationssynthese (Metaanalyse)

Eine Metaanalyse wurde für Mortalität, Inzidenz von Stentthrombosen, Inzidenz von Myokardinfarkten (QWMI und NQWMI kombiniert), Inzidenz von Zielgefäßrevaskularisationen (TVR), Inzidenz von Zielläsionrevaskularisierungen (TLR), die kombinierte Ereignisrate (unterschiedlichen Definitionen siehe Tabelle 29) sowie für die binäre Restenoserate und späten Lumenverlust durchgeführt. Insgesamt wurden zehn RCT eingeschlossen. Es wurden jeweils nur die Studien einbezogen, für die Daten zum gleichen Follow-up-Zeitpunkt zur Verfügung standen. In den Metaanalysen wurden Subgruppen entsprechend der Wirkstoffe und hinsichtlich einer Polymerbeschichtung der Stents gebildet (Sirolimus, Paclitaxel mit Polymer, Paclitaxel ohne Polymer). Außerdem wurde bei den Studien (RAVEL, SIRIUS, TAXUS IV), für welche bei der Studienplanung bereits eine Sub-

gruppenanalyse für Diabetiker vorgesehen war, eine Metaanalyse für die genannten Parameter durchgeführt. Teilweise wurden bereits gepoolte Daten aus Kongresspräsentationen angegeben, wenn nachvollziehbar war, aus welchen Einzelstudien die Daten stammten. So wurde bei TAXUS II neben der getrennten Analyse nach „slow release“- und „moderate release“-Stents auch für einige Endpunkte eine gepoolte Version (TAXUS II komb. kontr) in die Metaanalyse eingebracht. Bei der Subgruppenanalyse für Diabetiker wurden gepoolte Daten aller Diabetiker aus SIRIUS, C-SIRIUS und E-SIRIUS verwendet (SIRIUS komb). Als Effektschätzer wurde das relative Risiko verwendet und zur Effektschätzung das „Fixed-Effects“-Modell verwendet, wenn aufgrund der statistischen Tests keine Heterogenität zwischen den Studien feststellbar war. Wurde Heterogenität festgestellt, wurden zusätzlich die Ergebnisse mit dem „Random-Effects-Modell“ angegeben. Die Metaanalysen sind im Anhang aufgeführt. Ein relatives Risiko > 1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des jeweiligen Ereignisses für die DES-Gruppe gegenüber der BMS-Gruppe erhöht ist, ein relatives Risiko < 1 , dass eine geringere Eintrittswahrscheinlichkeit als bei der BMS-Gruppe besteht. Ist im 95%-Konfidenzintervall die 1 enthalten, so ist das Ergebnis nicht signifikant bezogen auf ein Signifikanzniveau von 5%.

In Abbildung 3 ist ein Flussdiagramm der durchgeführten Metaanalysen dargestellt, das Anzahl der einbezogenen RCT und die Größe der einbezogenen Studienpopulationen für die Metaanalysen zu den jeweiligen Zielgrößen angibt. Insgesamt wurden 10 RCT einbezogen, jedoch standen nicht immer alle Zielparameter für jeden Messzeitpunkt und aus jedem RCT zur Verfügung. Für die Metaanalyse der nach 30 Tagen aufgetretenen Myokardinfarkte standen beispielsweise nur fünf RCT mit 1721 Patienten zur Verfügung. Im Anhang (siehe Abschnitt 9.2) werden alle Metaanalysen, auch Varianten mit „Fixed“- und „Random-Effects-Modell“, falls statistische Heterogenität festgestellt wurde und Varianten, die nur polymerbeschichtete DES enthalten, abgebildet. Hier werden nur die jeweils relevanten Metaanalysen mit dem jeweils adäquaten statistischen Poolingverfahren abgebildet.

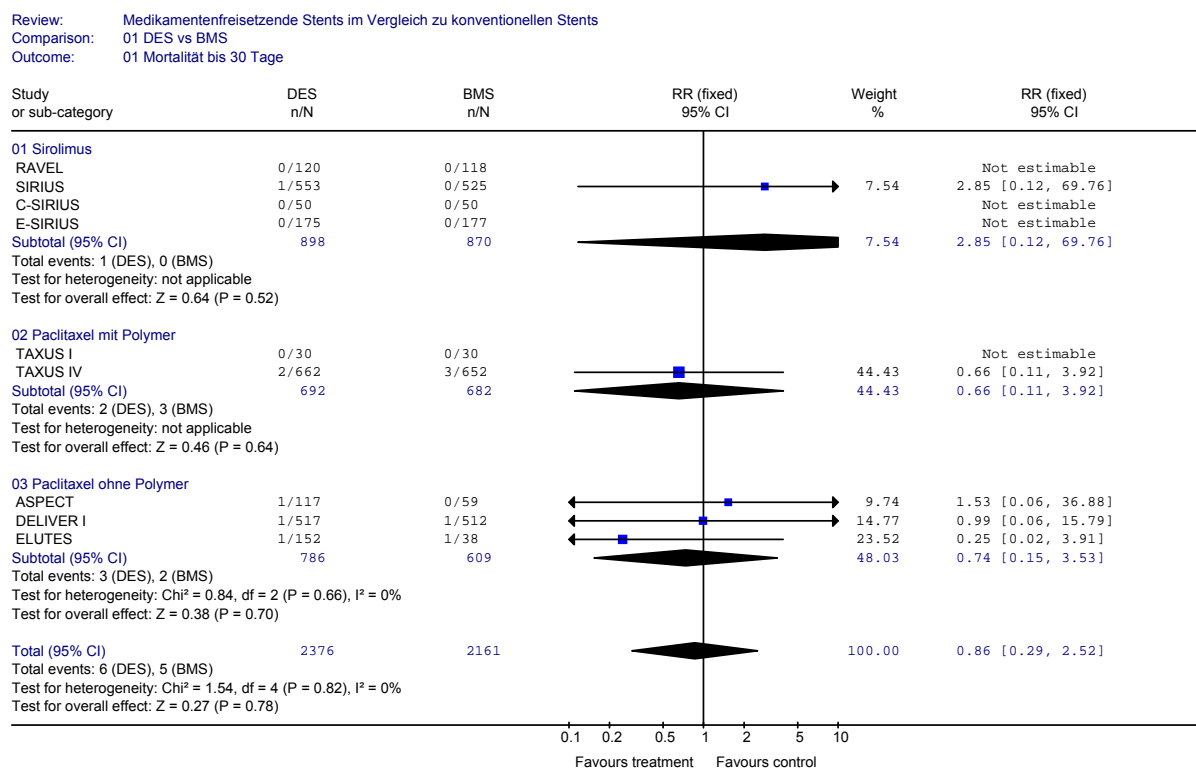
Abbildung 3: Flussdiagramm der eingeschlossenen RCT der Metaanalyse DES vs. BMS



3.3.3.1. Mortalität

Hier wurden sowohl die Werte der Studien, die nur Herztod, als auch der Studien, die die Gesamtmortalität einbezogen, in die Metaanalyse eingeschlossen, da es aufgrund der berichteten Daten nicht durchgehend möglich war für alle RCT Herztod und Gesamtmortalität zu analysieren. In den RCT zum Cypher™-Stent wurde die Gesamtmortalität angegeben, bei den RCT zum Taxus™-Stent abgesehen von TAXUS I, Herztod. Zur Berechnung der Mortalität bis zu 30 Tagen konnten nur fünf der acht Studien (TAXUS II entspricht hier zwei Studien) in die Metaanalyse einbezogen werden, weil bei den übrigen Studien keine Todesfälle auftraten. Für TAXUS II standen keine Mortalitätsdaten nach 30 Tagen zur Verfügung. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der DES- und der BMS-Gruppe feststellbar. Das relative Risiko (RR) betrug 0,86 95-KI: 0,29-2,51 für DES-Patienten gegenüber BMS-Patienten (Abbildung 4).

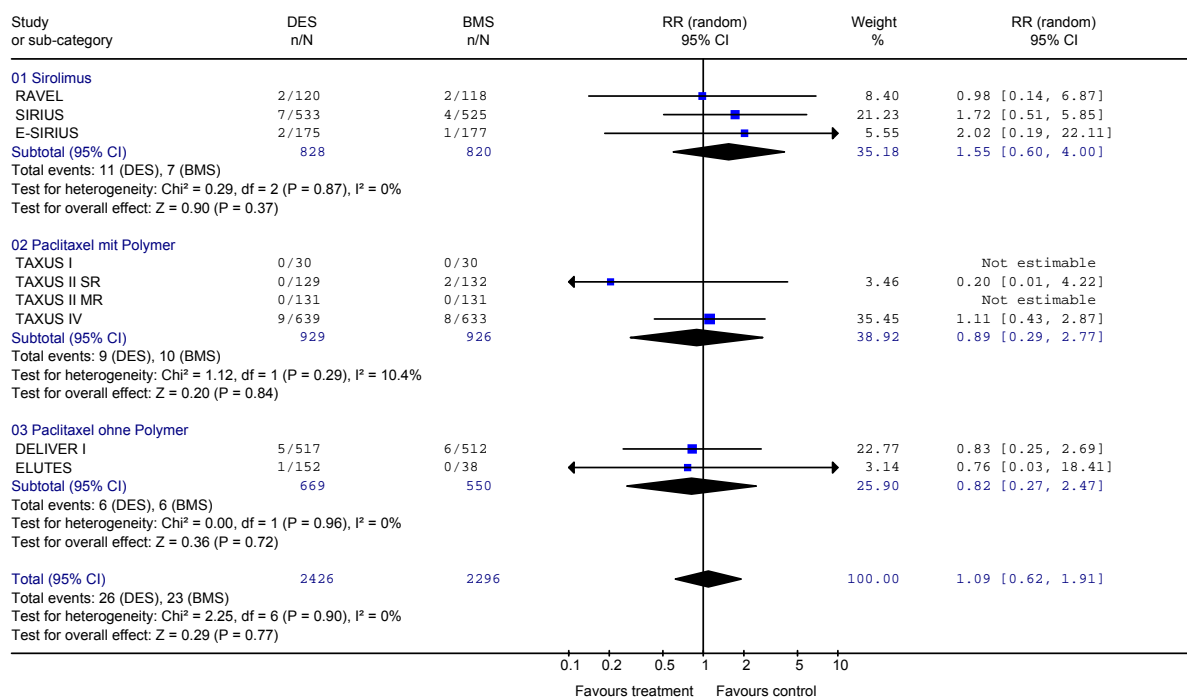
Abbildung 4: Mortalität nach 30 Tagen



Die Ein-Jahres-Mortalität unterschied sich ebenfalls nicht statistisch signifikant: RR=1,07 (95-KI: 0,62-1,85) bzw. RR=1,09 95-KI: 0,62-1,91 im „Random-Effects-Modell“ (Abbildung 5). Hier konnten sieben von neun Studien einbezogen werden.

Abbildung 5: Mortalität nach einem Jahr "Random-Effects-Modell"

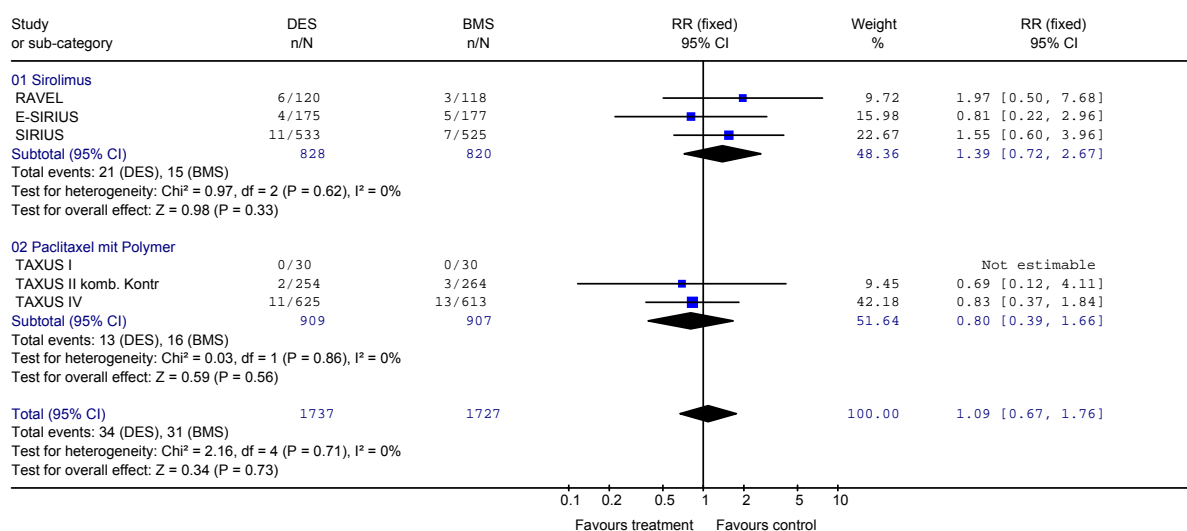
Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 03 Mortalität 1 Jahr



Die Ein-Jahres-Mortalität nur für polymerbeschichtete Stents war etwas höher und betrug $RR (random)=1,2$ 95%-KI: 0,63-2,31 (siehe Anhang Metaanalysen Abbildung 34) Für die Zwei-Jahres-Mortalität standen keine nichtpolymerbeschichteten DES zur Verfügung. Das relative Risiko blieb gegenüber der Ein-Jahres-Mortalität unverändert: $RR (fixed)= 1,09$ 95%-KI: 0,67-1,76 (Abbildung 6).

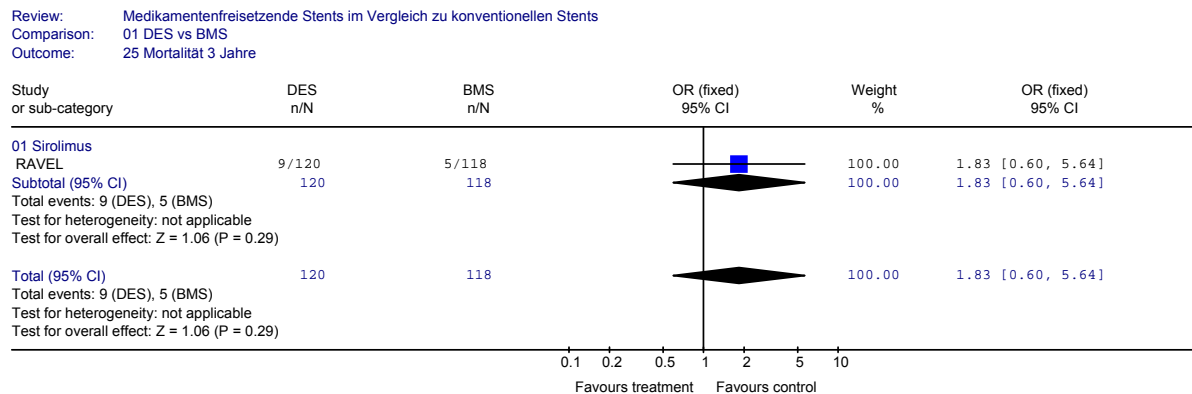
Abbildung 6: Mortalität 2 Jahre

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 04 Mortalität 2 Jahre



Mortalitätsdaten nach drei Jahren standen nur für RAVEL zur Verfügung (Abbildung 7). Hier betrug das relative Risiko $RR=1,83$ 95%-KI: 0,60-5,64.

Abbildung 7: Mortalität 3 Jahre



Hinsichtlich der Mortalität erscheinen die – allerdings nicht signifikanten – Risikoschätzer für TaxusTM-Stents durchgehend günstiger zu sein als für CypherTM-Stents (1 Jahr: CypherTM $RR=1,55$ 95%-KI: 0,60-4,00 TaxusTM $RR=0,89$ 95%-KI: 0,29-2,77 2 Jahre CypherTM: 1,39 95%-KI: 0,72-2,67 TaxusTM 0,80 95%-KI: 0,39-1,66). Hier ist jedoch auf die unterschiedliche Definition der Mortalität einmal als Herztod (TaxusTM) und Gesamtmortalität (CypherTM) zu verweisen. Bei RAVEL waren alle Todesfälle (6/6) innerhalb der ersten beiden Jahre im DES-Arm nichtkardial, im BMS-Arm war nur ein Fall nichtkardial bedingt (1/3). Nach drei Jahren lag der Anteil nichtkardialer Todesfälle in RAVEL bei acht von neun im DES-Arm und zwei von fünf im BMS-Arm. Für SIRIUS waren diesbezüglich keine Angaben verfügbar.

3.3.3.2. Stentthrombosen

Die Inzidenzen der Stentthrombosen nach 30 Tagen und nach einem Jahr unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen BMS- und DES-Gruppe: 30 Tage $RR=1,32$ 95%-KI: 0,58-3,01 (Abbildung 8), ein Jahr: RR (random)=0,94 95%-KI: 0,43-2,05 (Abbildung 9).

Abbildung 8: Stentthrombosen 30 Tage

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 05 Thrombose bis 30 Tage

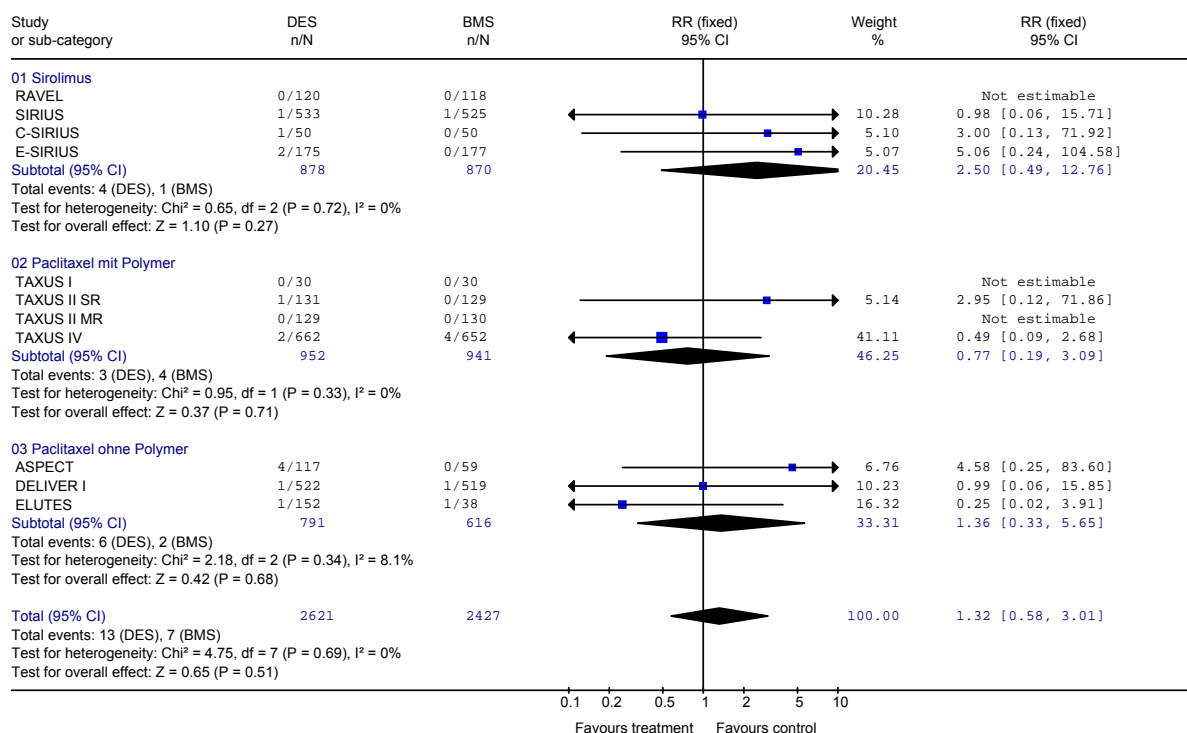
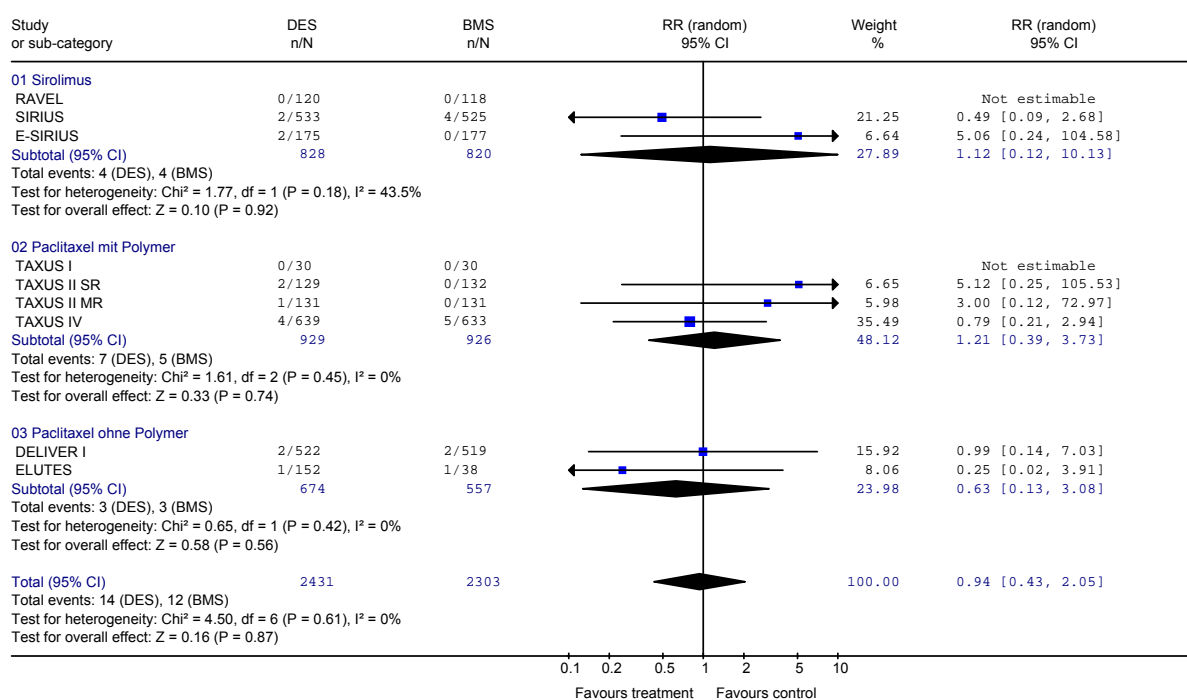


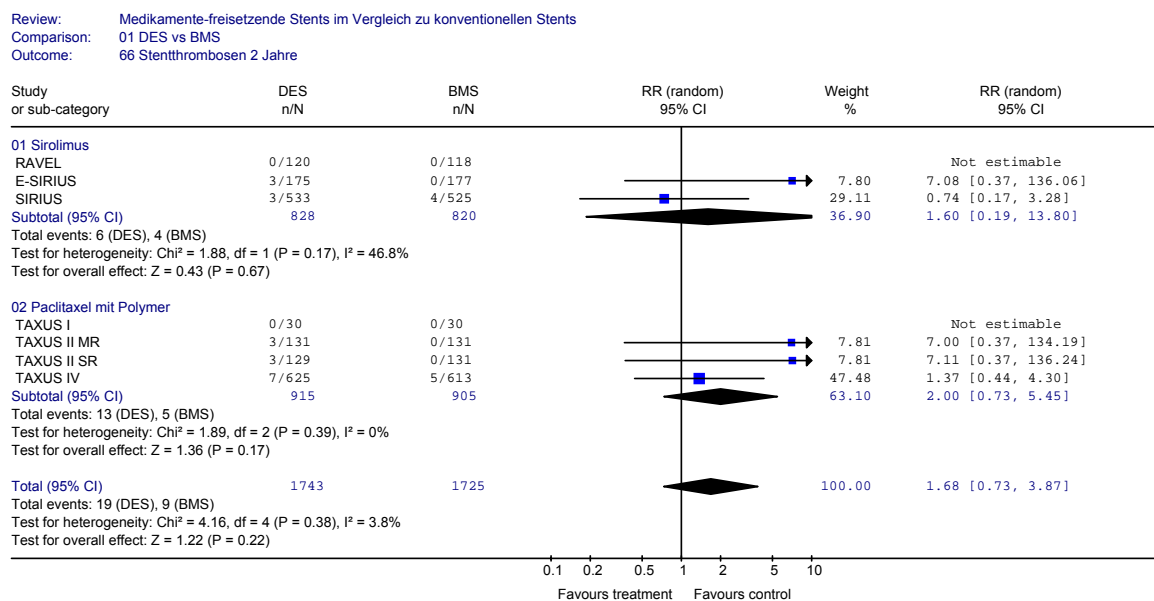
Abbildung 9: Thrombosen 1 Jahr "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 06 Thrombose 1 Jahr



Nach zwei Jahren stieg das RR (fixed)=1,93 95%-KI: 0,92-4,05, war im DES-Arm ca. doppelt so groß wie im BMS-Arm und verfehlte mit dem „Fixed-Effects-Modell“ knapp ein statistisch signifikantes Ergebnis (Anhang Metaanalysen Abbildung 42). Allerdings ist wegen der statistischen Heterogenität dieses Modell nicht adäquat und mit dem „Random-Effects-Modell“ ergibt sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis RR (random)= 1,68 95%-KI: 0,73-3,87 (Abbildung 10).

Abbildung 10: Thrombosen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“



Außer C-SIRIUS waren noch alle Studien mit polymerbeschichteten DES in der Metaanalyse enthalten. Führt man die Metaanalyse nach dem Ein-Jahres-Follow-up nur mit RCT zu polymerbeschichteten DES durch, so zeigt sich, dass im zweiten Jahr nach Intervention bei DES mit einer Anzahl von acht fast noch einmal genauso viele Stentthrombosen auftraten wie im ersten Jahr ($n=11$), während es bei BMS zu keinen zusätzlichen Stentthrombosen gegenüber dem ersten Jahr ($n=9$) kam. Da eine erhöhte Thromboseanfälligkeit speziell bei polymerbeschichteten Stents aufgrund der dickeren Stentstreben und Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber dem Polymer vermutet wird, ist ein Vergleich von polymer- und nicht polymerbeschichteten Stents hier interessant. Für die nichtpolymerbeschichteten DES stehen nur nach einem Follow-up von 30 Tagen Daten aus allen drei Studien zur Verfügung. Hier ergab sich wegen der höheren Anzahl von Stentthrombosen in der DES-Gruppe bei ASPECT ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Bei ASPECT wurde in zwei der drei Zentren eine antithrombotische Therapie zusätzlich zu ASS nur einen Monat gegeben. Dies könnte hier Einfluss gehabt haben. Für den Follow-up nach einem Jahr standen für ASPECT keine Daten mehr zur Verfügung. Die beiden anderen nichtpolymerbasierten Studien DELIVER I und ELUTES zeigten im Unterschied zu den polymerbe-

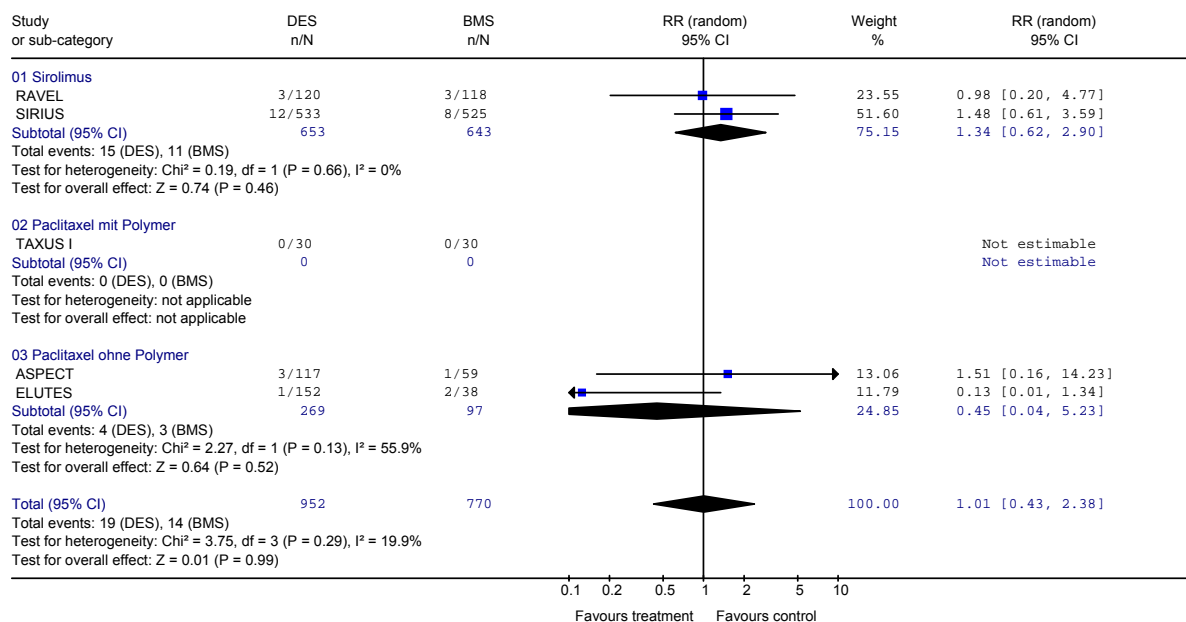
schichteten DES kein erhöhtes Risiko. Jedoch sei hier nochmals darauf verwiesen, dass es sich hier nicht um statistisch signifikante Ergebnisse und sehr kleine Fallzahlen handelt.

3.3.3.3. Myokardinfarkte

Die Inzidenzen der Myokardinfarkte, Q-Wellen-Infarkte und Non-Q-Wellen-Infarkte zusammengekommen unterschieden sich in Kontroll- und Interventionsgruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant: 30 Tage: RR (random) =1,01 95%-KI: 0,43-2,38 (Abbildung 11), ein Jahr: RR (fixed) =0,87 95%-KI: 0,63-1,20 (Abbildung 12) nur polymerbeschichtete DES RR (fixed) = 0,82 95%-KI: 0,59-1,16 (Anhang Metaanalysen Abbildung 47), zwei Jahre: RR (fixed) =0,92 95%-KI: 0,67-1,25 (Abbildung 13). Nach drei Jahren standen nur die Daten aus RAVEL zur Verfügung: Das relative Risiko betrug 0,66 95%-KI:0,19-2,26 (Abbildung 14).

Abbildung 11: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 30 Tage „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 08 MI (QWMI und NQWMI) bis 30 Tage

**Abbildung 12: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 10 MI (QWMI und NQWMI) bis 1 Jahr

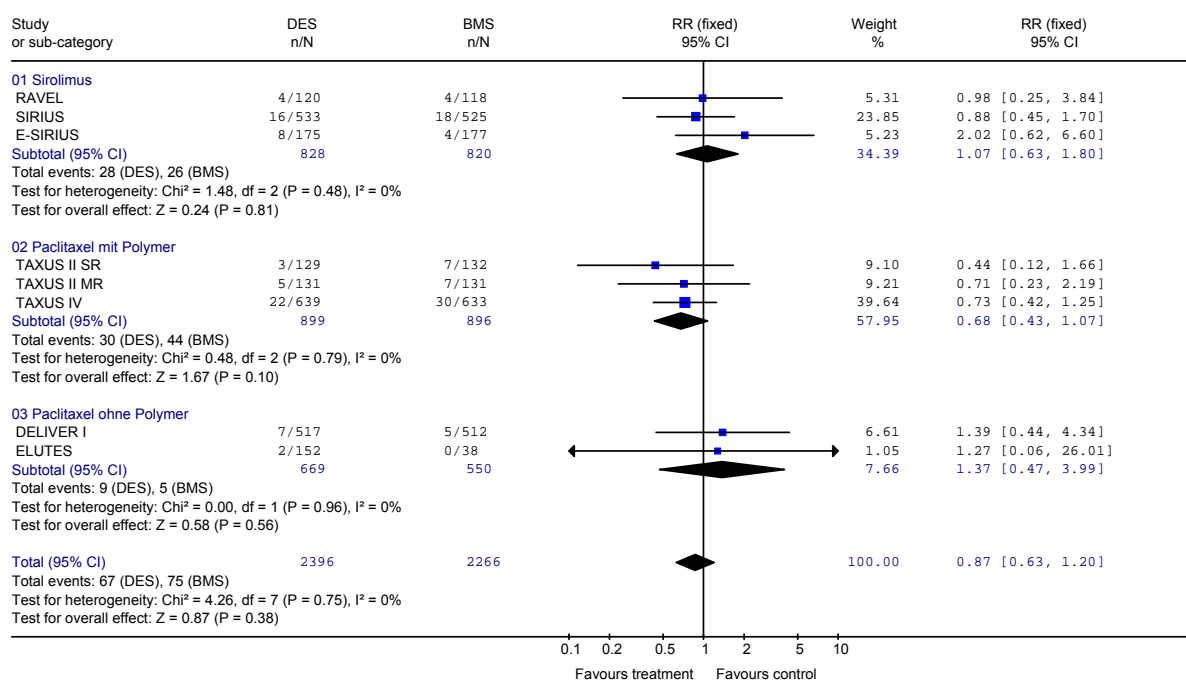
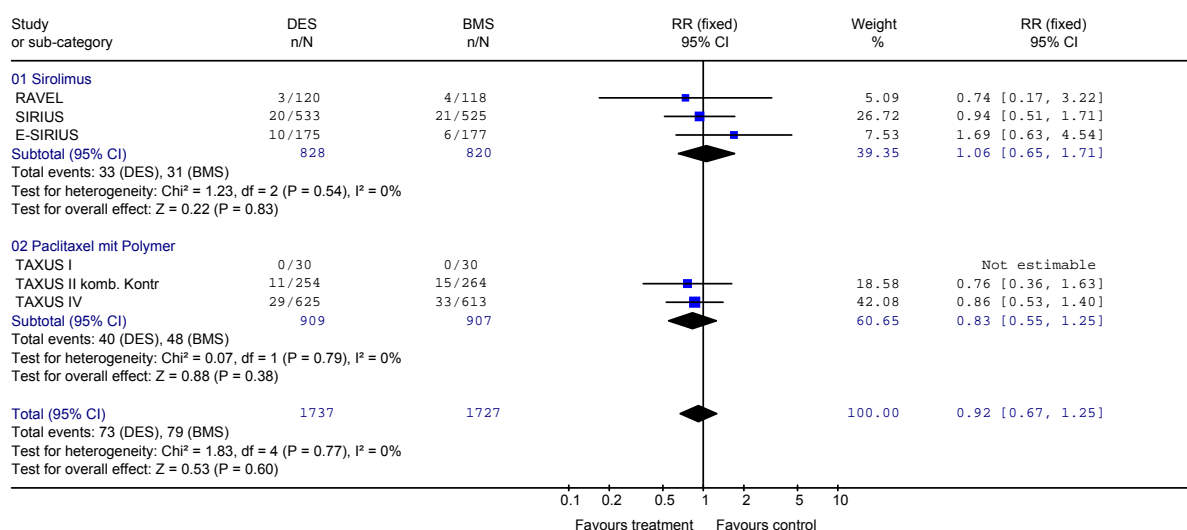
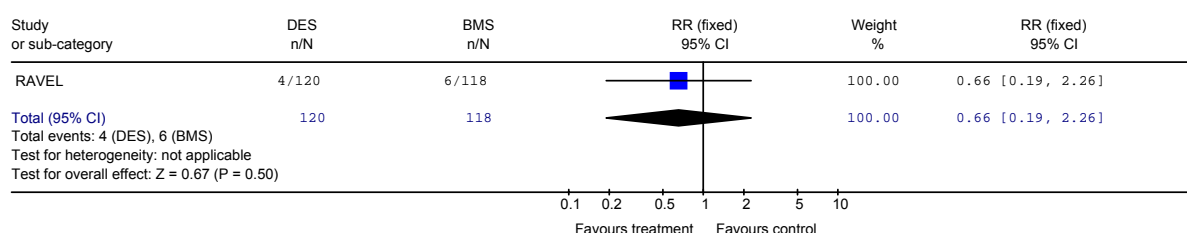


Abbildung 13: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 11 MI (QWMI und NQWMI) bis 2 Jahre

**Abbildung 14: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 3 Jahre**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 12 MI (QWMI und NQWMI) bis 3 Jahre

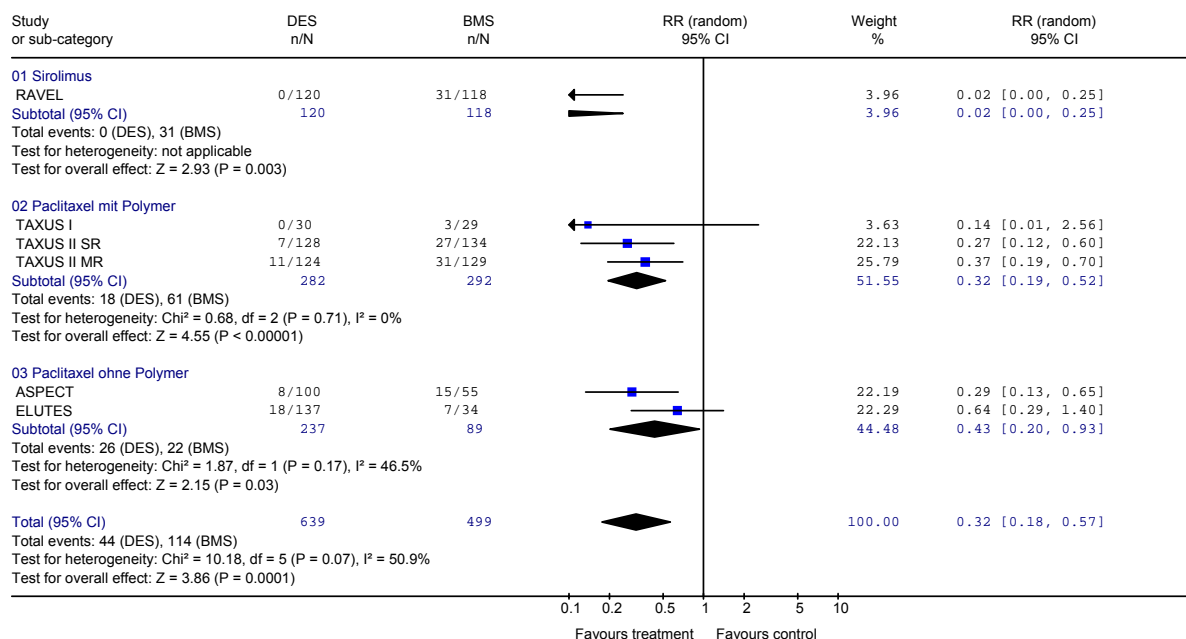


3.3.3.4. Binäre Restenosen

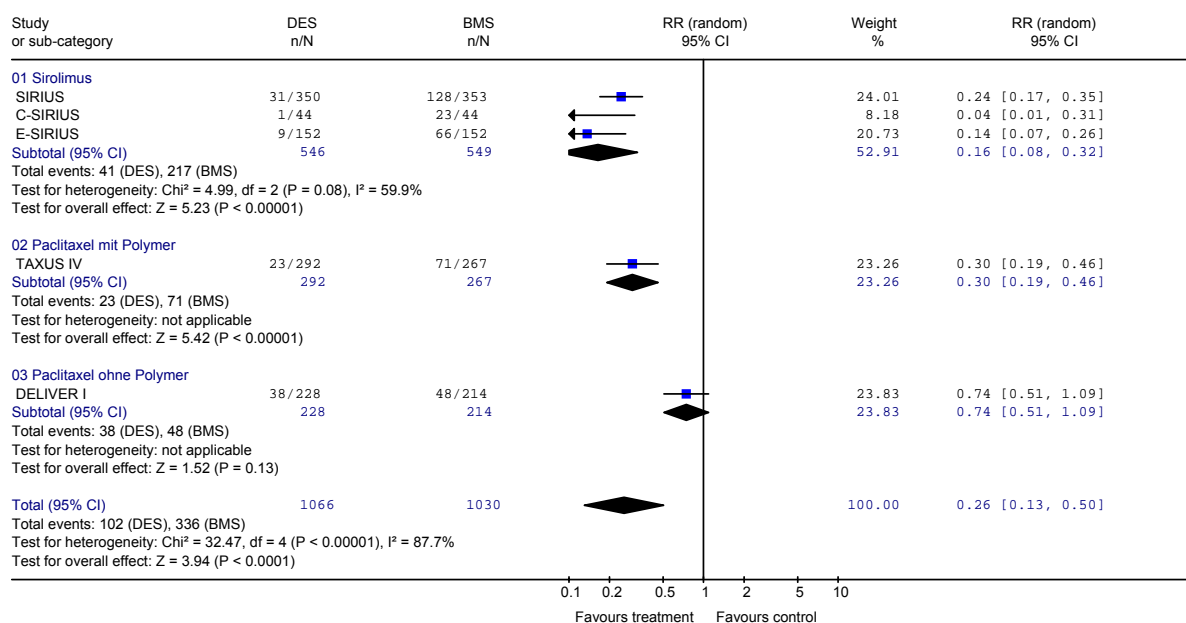
Die Inzidenzen der binären Restenosen beim angiografischen Follow-up wurden entsprechend der unterschiedlichen Follow-up-Zeitpunkte nach 6 Monaten und 8 Monaten in zwei Gruppen mittels Metaanalyse zusammengefasst. Bei TAXUS IV fand der angiografische Follow-up erst nach 9 Monaten statt. Diese Studie wurde mit den Studien mit 8-Monate-Follow-up gepoolt. Es wurde der Anteil von Restenosen >50% im Stentsegment, d. h. im Stent selbst und in den am Stent anschließenden 5 mm proximal und distal gemessen. Die Metaanalysen der Studien mit Angiografie nach sechs Monaten und nach acht oder neun Monaten zeigten ein statistisch signifikant geringeres relatives Risiko für eine binäre Restenose in der gesamten DES-Gruppe: sechs Monate RR (random)=0,32 95-KI: 0,18-0,57 (Abbildung 15), acht Monate RR (random)= 0,26 95%-KI:0,13-0,50 (Abbildung 16).

Abbildung 15: Binäre Restenoserate im Segment 6 Monate „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 16 Binäre Restenoserate insegment 6 Monate

**Abbildung 16: Binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Random-Effects-Modell“**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 17 Binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

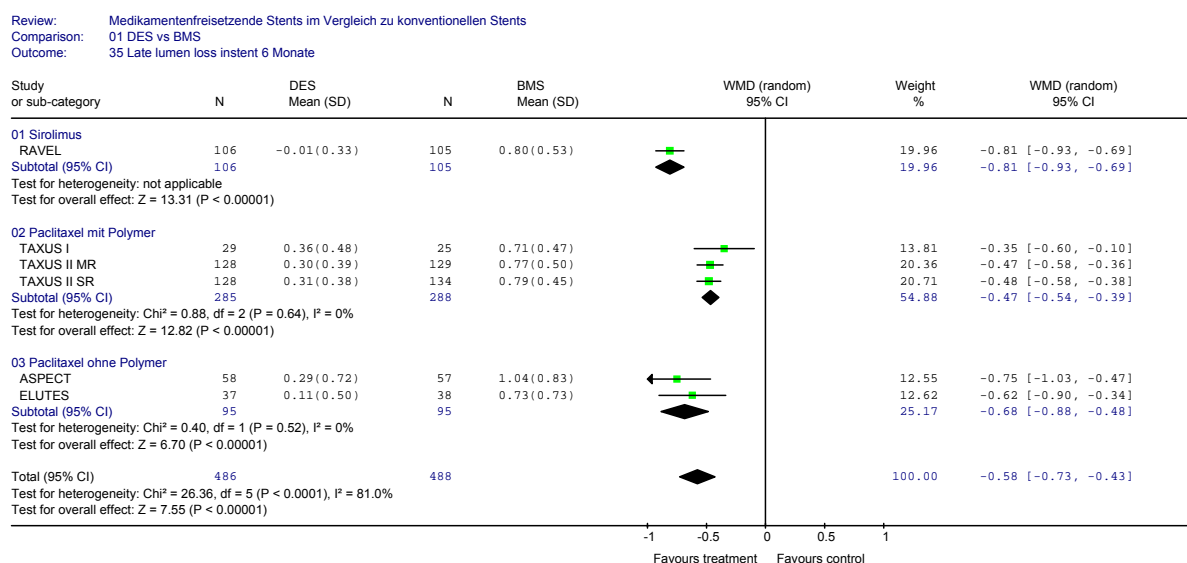


Zwischen den drei DES-Gruppen bestand jedoch eine deutliche Heterogenität. So ist der protektive Effekt von DES bei polymerbeschichteten DES größer als bei den nichtpolymerbeschichteten DES und bei Sirolimus-freisetzenden Stents größer als bei Paclitaxel-freisetzenden Stents mit Polymer: Für Sirolimus-freisetzende Stents betrug RR (ran-

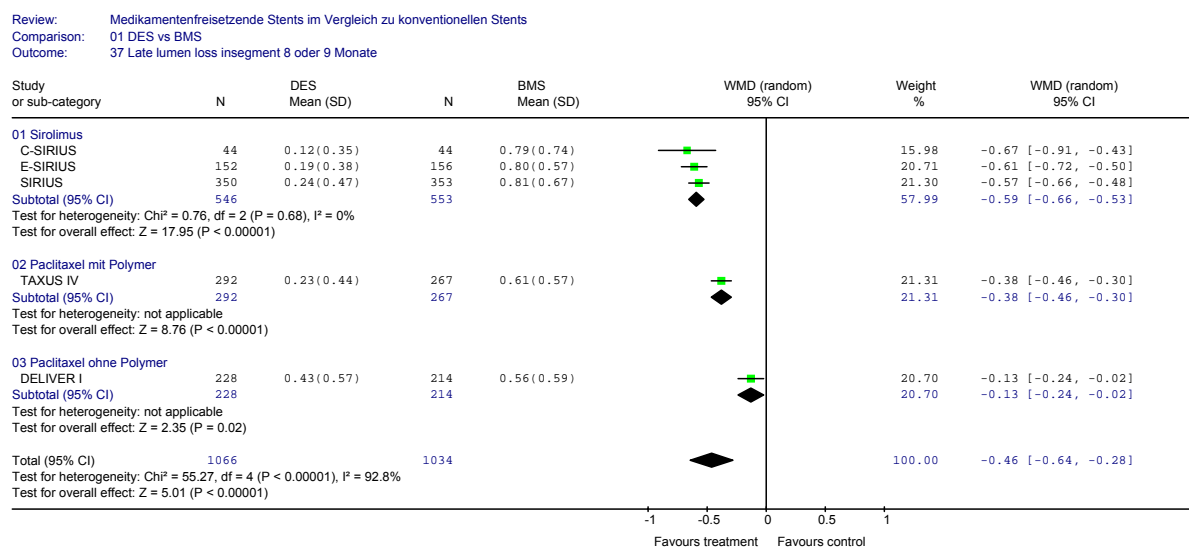
dom)= 0,02 95%-KI: 0,0-0,25 (Abbildung 15) bzw. 0,16 95%-KI: 0,08-0,32 (Abbildung 16), für Paclitaxel-freisetzende Stents mit Polymer RR (random)=0,32 95%-KI: 0,19-0,52 (Abbildung 15) bzw. 0,30 95%-KI: 0,19-0,46 (Abbildung 16). Paclitaxel ohne Polymer RR (random)=0,43 95%-KI: 0,20-0,93 (Abbildung 15) bzw. 0,74 95%-KI: 0,51-1,09 (Abbildung 16). Für die Studienpopulation von SIRIUS war eine multivariate logistische Regressionsanalyse mit der Zielgröße des Vorhandenseins einer binären Restenose im Analysesegment beim angiografischen Follow-up nach acht Monaten durchgeführt worden, um Prädiktoren zu identifizieren. Drei Merkmale waren statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Insegment-Restenose assoziiert: Diabetes OR=2,39 $p<0,001$, der Durchmesser des Referenzgefäßes OR=0,54 pro mm-Dekrement $p=0,01$, die Länge der Läsion OR=1,02 pro mm Inkrement $p=0,01$. Die Zugehörigkeit zur DES-Gruppe war mit einem geringeren Risiko für eine Insegment-Restenose assoziiert: OR=0,24 $p<0,001$.

3.3.3.5. Später Lumenverlust

Der späte Lumenverlust stellt den Lumenverlust in der behandelten Läsion im Verlauf des Follow-ups gegenüber der Situation direkt nach dem Stenting dar. In der Metaanalyse wurde die Differenz des Lumenverlusts zwischen DES- und BMS-Arms gewichtet nach der Stichprobengröße berechnet. Da der Lumenverlust auch von der Gefäßgröße abhängt, ist die Vergleichbarkeit bei unterschiedlichen Gefäßdurchmessern eingeschränkt. Die durchschnittlichen Gefäßdurchmesser in den Studien lagen zwischen 2,6 und 3,0 mm, wobei die Studienpopulationen mit Sirolimus die kleinsten durchschnittlichen Gefäßdurchmesser aufwiesen, die Studienpopulationen von Paclitaxel-freisetzenden Stents ohne Polymer die größten. Die Studien wurden entsprechend der Zeitpunkte der angiografischen Untersuchung gepoolt. Für die Studien mit Angiografie nach sechs Monaten waren nicht durchgehend Daten zum Lumenverlust im gesamten Segment verfügbar, deshalb wurde für die Metaanalyse der Lumenverlust im Stent (ohne die angrenzenden 5 mm) verwendet. Für alle Subgruppen und für die Gesamtanalyse bestehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen DES- und BMS-Arm. Der Lumenverlust in der gesamten Metaanalyse der Studien mit Angiografie nach sechs Monaten (RAVEL, TAXUS I, TAXUS II, ASPECT, ELUTES) war im DES-ARM um 0,58 mm geringer 95%-KI: -0,73 bis -0,43 (Abbildung 17) als im BMS-Arm. Am größten war der Unterschied mit -0,81 mm bei RAVEL 95%-KI: -0,93 bis -0,69 (Abbildung 17). In der Subgruppe der polymerbeschichteten Paclitaxel-Stents betrug der Unterschied -0,47 mm 95%-KI: -0,54 bis -0,39 (Abbildung 17), bei nichtpolymerbeschichteten Paclitaxel-Stents -0,68 mm 95%-KI: -0,88 bis -0,49 (Abbildung 17).

Abbildung 17: Später Lumenverlust im Stent 6 Monate "Random-Effects-Modell"

Die Metaanalyse zum Lumenverlust der Studien mit Angiografie nach acht oder neun Monaten zeigte bei den polymerbeschichteten DES ein ähnliches Bild. Hier wurde der Lumenverlust im Segment, also inklusive der dem Stent benachbarten 5 mm gemessen. Es zeigten sich bei den Studien zu Sirolimus-freisetzenden Stents (SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS) die größte Verminderung des Lumenverlusts gegenüber BMS -0,59 mm 95%-KI: -0,66 bis -0,53 (Abbildung 18), bei TAXUS IV (Paclitaxel mit Polymer) eine Verminderung von -0,38 mm 95%-KI: -0,46 bis -0,30 (Abbildung 18) bei DELIVER I (Paclitaxel ohne Polymer) betrug die Differenz nur -0,13 mm 95%-KI: -0,24 bis -0,02. Die gepoolte Analyse aller Studien ergab eine Verminderung von -0,46 mm 95%-KI: -0,64 bis -0,28 (Abbildung 18). Die Studien wiesen hohe statistische Heterogenität auf.

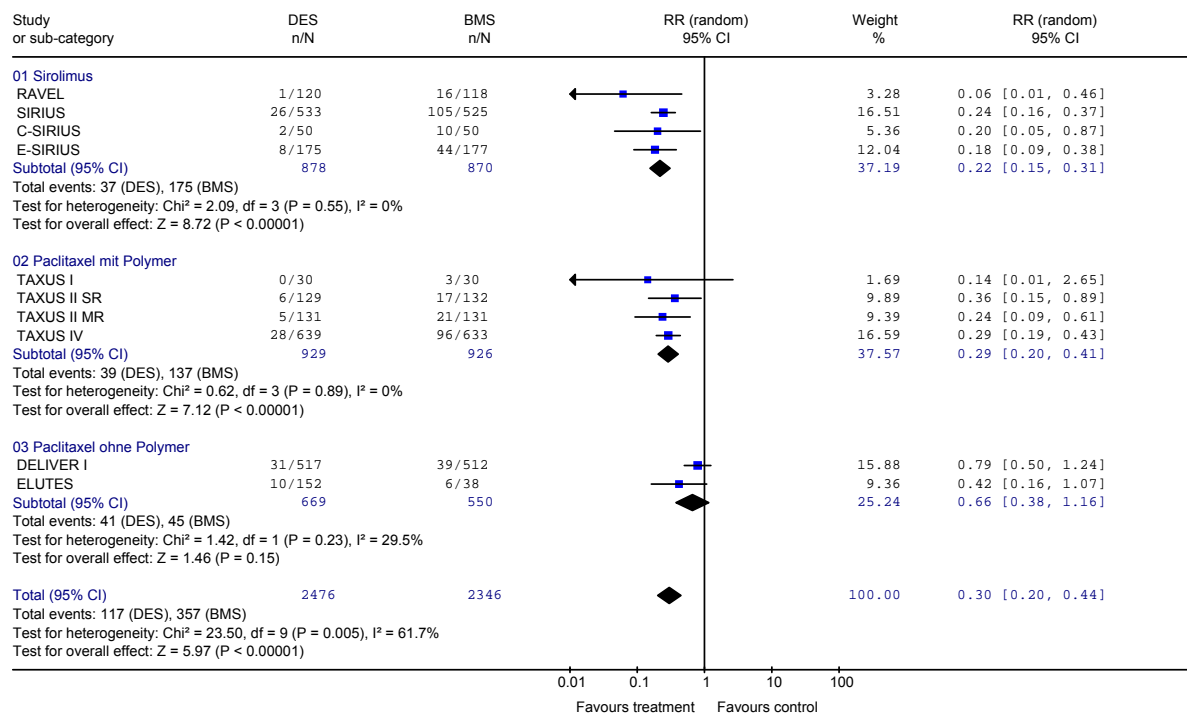
Abbildung 18: Später Lumenverlust im Segment 8 oder 9 Monate "Random-Effects-Modell"

3.3.3.6. Zielläsionrevaskularisierung

Grundsätzlich sollten in die Metaanalyse nur klinisch induzierte Zielläsionsrevaskularisationen (TLR) einbezogen werden. Deshalb wurde für die Analyse bei RAVEL die in der Publikation im Text angegebene Anzahl an klinisch induzierten TLR (16) und nicht die in der Tabelle enthaltene Anzahl an TLR bei BMS (27) verwendet. Ebenso wurde bei DELIVER I verfahren, wo die in der Kongresspräsentation als klinisch induzierten TLR verwendet wurden. Die Inzidenzen der TLR nach einem Jahr unterschieden sich für alle polymerbeschichteten Stents statistisch signifikant zwischen DES- und BMS-Arm zugunsten von DES. Die Verhältnisse der angiografischen Parameter spiegeln sich in den klinischen Parametern wider. Bei den Paclitaxel-Stents ohne Polymer zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt. Bei DELIVER I war allerdings die Revaskularisationsrate in der BMS-Gruppe mit 7,6% sehr niedrig. Das relative Risiko für eine Zielläsionsrevaskularisation von DES gegenüber BMS nach einem Jahr betrug insgesamt $RR (random) = 0,30$ 95-KI: 0,20-0,44 (Abbildung 19). Für die Subgruppe der sirolimusfreisetzenden Stents betrug das $RR (random) = 0,22$ 95%-KI: 0,15-0,31, für Paclitaxel-Stents mit Polymer $RR (random) = 0,29$ 95%-KI: 0,20-0,41 (Abbildung 19). Für Paclitaxel-Stents ohne Polymer war zwar ebenfalls eine Reduktion der TLR zu verzeichnen, diese war jedoch geringer und statistisch nicht signifikant $RR (random) = 0,66$ 95%-KI: 0,38-1,16 (Abbildung 19).

Abbildung 19: Zielläsionsrevaskularisierungen 1 Jahr „Random-Effects-Modell“

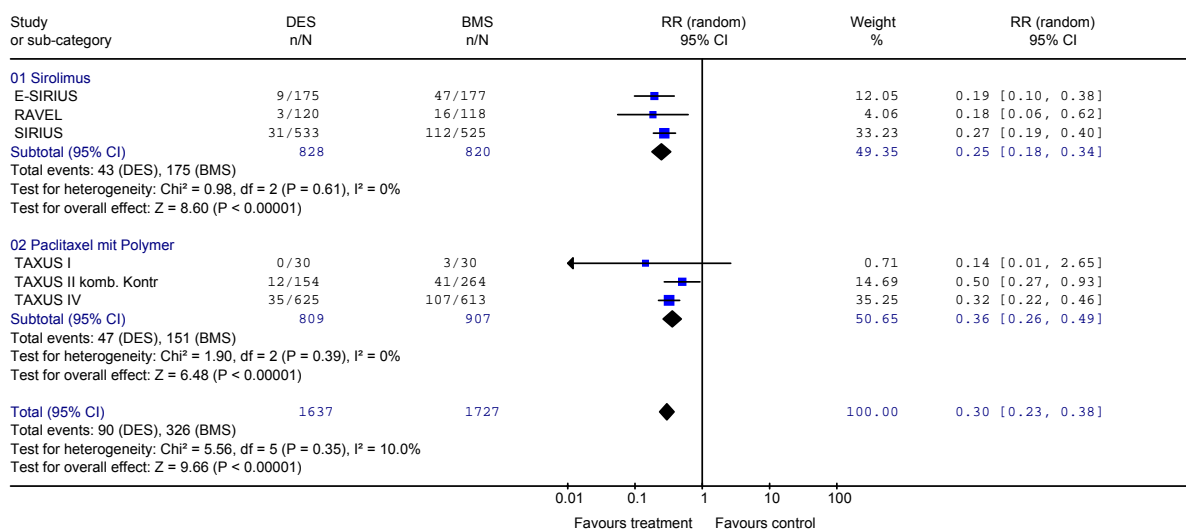
Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 14 TLR (PCI+CABG) 1 Jahr



Eine Metaanalyse, die nur die polymerbeschichteten DES enthält, ergab ein RR (fixed)=0,24 95%-KI: 0,19-0,31 (siehe Anhang Metaanalysen Abbildung 60). Für den Zweijahres-Follow-up standen nur Daten für ca. ein Drittel der Patienten der einbezogenen Studien zur Verfügung und für Paclitaxel-Stents ohne Polymer standen keine Daten zur Verfügung. Das Ergebnis für polymerbeschichtete Stents änderte sich kaum: Sirolimus RR (random)=0,25 95%-KI: 0,18-0,34, Paclitaxel mit Polymer: RR (random)= 0,36 95%-KI: 0,26-0,49 (Abbildung 20).

Abbildung 20: Zielläsionsrevaskularisierungen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 15 TLR (PCI+CABG) 2 Jahre



Außer bei RAVEL (13,6%) lagen die Revaskularisierungsraten der BMS in den RCT zu Sirolimus-freisetzenden Stents zwischen 20,0 und 24,8% nach einem Jahr gegenüber Werten zwischen 10,0% und 16,0% bei den BMS in den Studien zu polymerbeschichteten Paclitaxel-Stents.

Ein Teil der TLR könnte durch die Routineangiografien induziert sein. So ist in den Kaplan-Meier-Kurven zu TLR bei TAXUS IV und SIRIUS ein Anstieg der Revaskularisationen um den Zeitpunkt der Angiografie feststellbar. Bei TAXUS IV und SIRIUS war nur ein Teil der Studienpopulation für einen angiografischen Follow-up vorgesehen. Bei TAXUS IV erhielten 43% der Studienpopulation eine Angiografie, bei SIRIUS 66%. Die Inzidenzen von Zielläsionsrevaskularisierungen nach einem Jahr bei Studienteilnehmern mit und ohne angiografischen Follow-up in Interventions- und Kontrollgruppe waren unterschiedlich. Bei TAXUS IV hatten in der DES-Gruppe nach einem Jahr 5,7% der Patienten mit Angiografie, aber nur 3,3% der Patienten ohne Angiografie eine TLR ($p=0,18$). In der Kontrollgruppe waren es 18,4% gegenüber 12,8% ($p=0,04$). Das relative Risiko betrug 0,31 bzw. 0,26. Durch die Routineangiografien war bei TAXUS IV eine Effektüberschätzung des RR von ca. 20% aufgetreten. Für SIRIUS wurden die entsprechenden Daten in der Gruppe ohne Angiografie nicht berichtet. Hier wurde angegeben, dass die absolute Risikoreduktion (Häufigkeit von TLR bei BMS – Häufigkeit von TLR bei DES) in der Gruppe ohne Angiografie 9,2% nach neun Monaten und 14% nach einem Jahr betrug gegenüber 12,5% und 15,1% in der gesamten Studienpopulation (ohne und mit Routineangiografie).

Bei SIRIUS und TAXUS IV wurden Regressionsanalysen in der gesamten Studienpopulation und dem DES-Arm durchgeführt, um Prädiktoren für das Auftreten von TLR nach einem Jahr zu identifizieren. Bei SIRIUS erwiesen sich in der Gesamtpopulation die Zuweisung zur DES-Gruppe $OR=0,164$ $p<0,0001$, die Stentlänge $OR=1,037$ pro mm $p=0,0001$, der postprozedurale minimale Gefäßdurchmesser $OR=0,456$ pro mm $p=0,0027$, Diabetes $OR=1,677$ $p=0,00152$, frühere CABG $OR=1,972$ $p=0,0219$, CCS III oder IV $OR=1,51$ $p=0,00434$ als signifikante Prädiktoren. Bei Patienten im Sirolimusarm waren nur der postprozedurale minimale Gefäßdurchmesser pro mm $OR=0,184$ $p=0,0034$ als signifikanter Prädiktor und die Stentlänge pro mm $OR=1,02$ $p=0,0679$ als fast signifikanter Prädiktor. In der Regressionsanalyse der gesamten TAXUS IV-Population erwiesen sich die Zuweisung zur Kontrollgruppe $HR=3,45$ $p<0,0001$, die Stentlänge (länger) $HR=1,03$ $p=0,002$, der Durchmesser des Referenzgefäßes $HR=1,75$ $p=0,007$, Diabetes mellitus $HR=1,54$ $p=0,03$ und kein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte $HR=1,61$ $p=0,03$ als signifikante Prädiktoren für TLR nach einem Jahr. Bei Patienten, die in der Randomisierung dem DES-Arm zugewiesen worden waren, erwiesen sich das Nichteinsetzen des Studienstents $HR=5,86$ $p=0,02$, kein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte $HR=3,7$ $p=0,03$, weibliches Geschlecht $HR=2,33$ $p=0,03$ und die Läsionslänge (länger) $HR=1,05$ $p=0,046$ als statistisch signifikante Prädiktoren. In beiden Studien wurde das relative Risiko (TAXUS IV) bzw. die Odds Ratio (SIRIUS) für TLR nach einem Jahr von DES-Patienten gegenüber von BMS-Patienten in verschiedenen Subgruppen stratifiziert nach Läsionslänge, Gefäßdurchmesser, Diabetes, Lokalisierung in der LAD berechnet. Der protektive Effekt von DES war in allen Subgruppen in ähnlichem Ausmaß vorhanden.

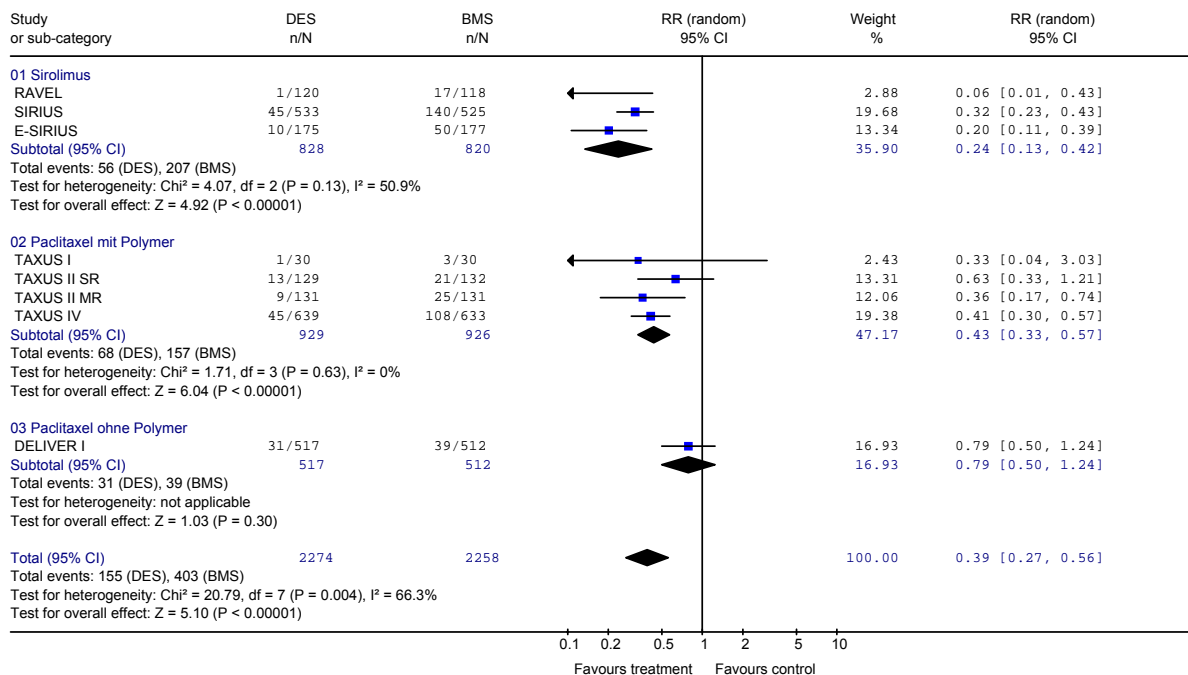
3.3.3.7. Zielgefäßrevaskularisierung

In einem Teil der Publikationen und Kongresspräsentationen wurde die Anzahl an Zielgefäßrevaskularisationen nicht inklusive der TLR, sondern als TVR, aber Nicht-TLR angegeben. Zur Berechnung der TVR für die Metaanalyse wurde die Anzahl von TLR und TVR-Nicht-TLR addiert. Für C-SIRIUS, ASPECT und ELUTES waren keine TVR angegeben. Die Inzidenzen der Zielgefäßrevaskularisierung nach einem Jahr unterschieden sich in der Gesamtanalyse deutlich zugunsten der DES-Gruppe: RR (random) $=0,39$ 95-KI: 0,27-0,56 (Abbildung 21). Wurden nur polymerbeschichtete DES in die Metaanalyse einbezogen, betrug der Effektschätzer RR (random) $=0,34$ 95%-KI: 0,25-0,47 (siehe Anhang Metaanalysen Abbildung 64). Bei Sirolimus-freisetzenden Stents betrug das RR (random) $=0,24$ 95%-KI: 0,13-0,42, bei Paclitaxel-freisetzenden Stents mit Polymer RR (random) $=0,43$ 95%-KI: 0,33-0,57 und bei DELIVER I war der deutlich geringere protektive Effekt

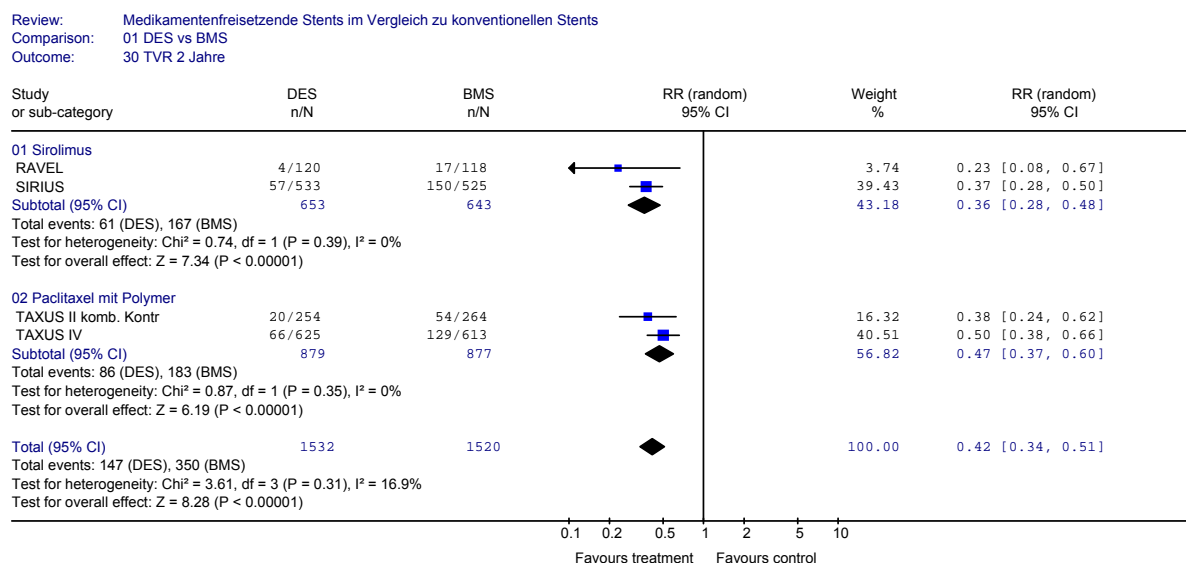
von DES gegenüber BMS nicht statistisch signifikant RR (random)=0,79 95%-KI: 0,50-1,24 (Abbildung 21).

Abbildung 21: Zielgefäßrevaskularisierungen 1 Jahr „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 18 TVR 1 Jahr



Nach zwei Jahren war die Wirksamkeit von DES gegenüber BMS mit RR (random)=0,42 95%-KI: 0,34-0,51 (Abbildung 22) noch immer ausgeprägt. Allerdings gingen nur noch RAVEL, SIRIUS und TAXUS II und TAXUS IV (insgesamt 3052 Patienten) in die Meta-analyse ein: Sirolimus-freisetzende Stents RR (random)=0,36 95%-KI: 0,28-0,48, Paclitaxel-freisetzende Stents mit Polymer: RR (random)=0,47 95%-KI: 0,37-0,60 (Abbildung 22).

Abbildung 22: Zielgefäßrevaskularisierungen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“

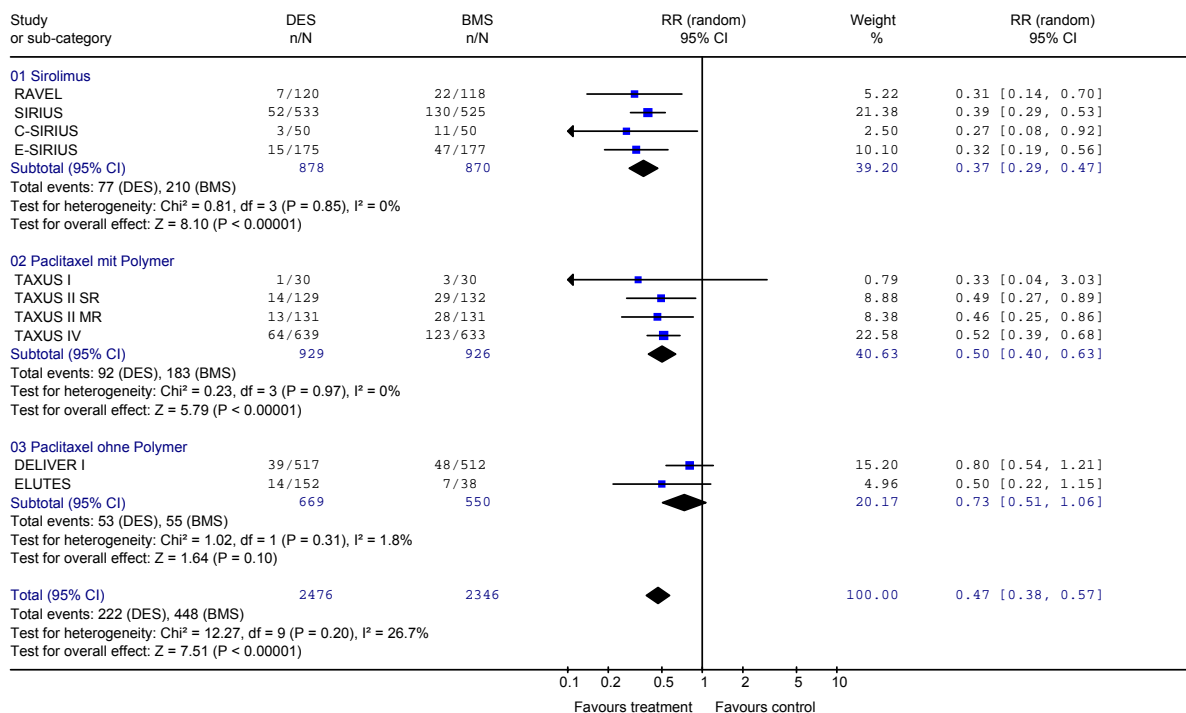
3.3.3.8. Kombinierte klinische Ereignisse

Die kombinierten klinischen Ereignisse (MACE oder TVF) wurden in den verschiedenen Studien unterschiedlich definiert (siehe Tabelle 29). Eine Stratifizierung anhand der verschiedenen Definitionen hätte nur Metaanalysen von jeweils wenigen Studien zugelassen. Den größten Anteil an den kombinierten Ereignisraten tragen die Revaskularisationen bei. Dementsprechend wirken sich unterschiedliche Definitionen hier z. B. durch Einbeziehen von TLR oder TVR stärker aus, als bei seltenen Ereignissen wie Tod und Stentthrombosen. Da TVR außerhalb der TLR verstärkt erst als Resultat der Krankheitsprogression auftreten, wirkt sich dieser Unterschied in der Definition der Ereignisraten stärker bei langfristigen Zeithorizont aus. Insgesamt erscheint eine gemeinsame Metaanalyse aller kombinierten Ereignisraten vertretbar. Falls in einer Studie zwei kombinierte Ereignisraten definiert waren, wurde diejenige verwendet, die primärer Endpunkt war.

Für die Gesamtanalyse betrug das relative Risiko des DES-Arms gegenüber dem BMS-Arm für die kombinierte Ereignisrate nach einem Jahr RR (random) 0,47 95-KI: 0,38-0,57 (Abbildung 23). Für nur polymerbeschichtete DES betrug das RR (random)= 0,43 95%-KI: 0,36-0,51 (siehe Anhang Metaanalysen Abbildung 70). Für Sirolimus-freisetzende Stents betrug das RR (random)=0,37 95%-KI: 0,29-0,47, für Paclitaxel-freisetzende Stents mit Polymer RR (random)=0,50 95%-KI: 0,40-0,63. Der protektive Effekt bei Paclitaxel-freisetzenden Stents ohne Polymer war mit RR (random)=0,73 95%-KI: 0,51-1,06 niedriger und statistisch nicht mehr signifikant (Abbildung 23).

Abbildung 23: kombinierte Ereignisrate 1 Jahr "Random-Effects-Modell"

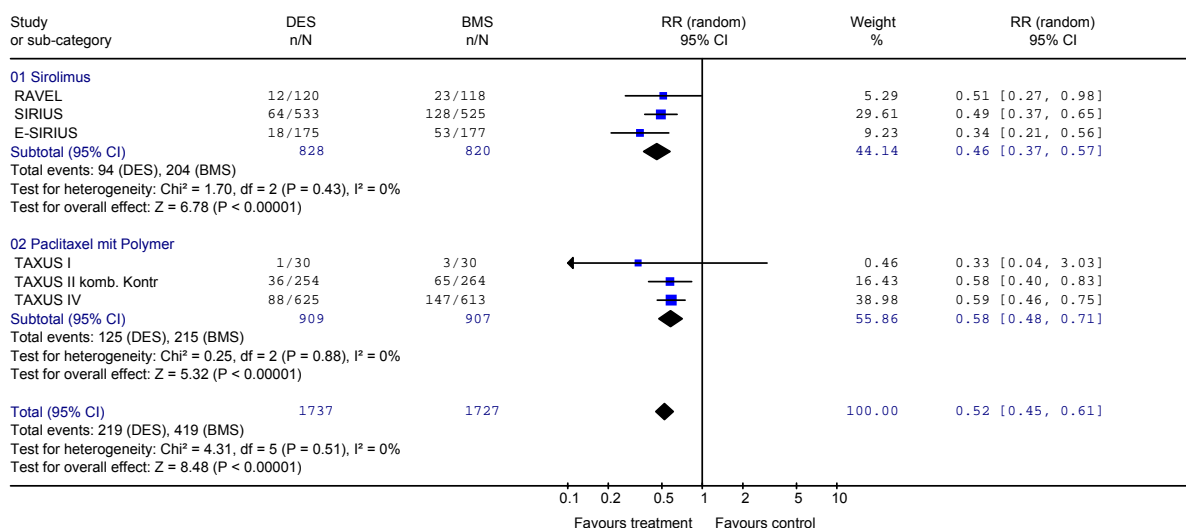
Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 54 Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr



Nach zwei Jahren war das relative Risiko für das Eintreten eines der definierten Ereignisse im DES-Arm gegenüber dem BMS-Arm insgesamt $RR(\text{random}) = 0,52$ 95%-KI: 0,45-0,61 (Abbildung 24) und statistisch signifikant. Sirolimus-freisetzende Stents $RR(\text{random}) = 0,46$ 95%-KI: 0,37-0,57, Paclitaxel-freisetzende Stents mit Polymer $RR(\text{random}) = 0,52$ 95%-KI: 0,48-0,71 (Abbildung 24).

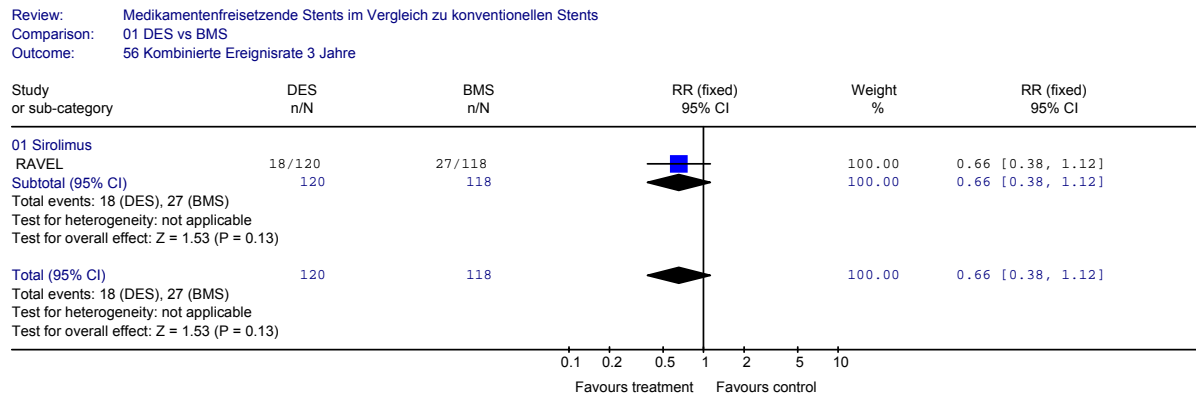
Abbildung 24: Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 55 Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre



Drei-Jahres-Daten waren nur für RAVEL verfügbar. Hier betrug das relative Risiko von DES gegenüber BMS 0,66 95%-KI: 0,38-1,12 (Abbildung 25). Der Unterschied zwischen den Interventionsgruppen war statistisch nicht mehr signifikant.

Abbildung 25: Kombinierte Ereignisrate 3 Jahre



3.3.3.9. Metaanalyse bei Diabetikern

Eine Subgruppenanalyse für Diabetiker war in sechs RCT (RAVEL, SIRIUS, C- und E-SIRIUS, TAXUS II und TAXUS IV) für binäre Restenoserate, später Lumenverlust, Zielläsionsrevaskularisierungen und kombinierte Ereignisraten berichtet worden, wobei jedoch stets nur über einen Teil der angegebenen Parameter berichtet wurde. In den Abbildungen 25-28 sind Flussdiagramme der einbezogenen RCT für die verschiedenen Zielparameter bei Diabetikern, Nichtdiabetikern, Nicht-Insulin-abhängigen Diabetikern und Insulin-abhängigen Diabetikern dargestellt.

Abbildung 26: Flussdiagramm der einbezogenen RCT für alle Diabetiker

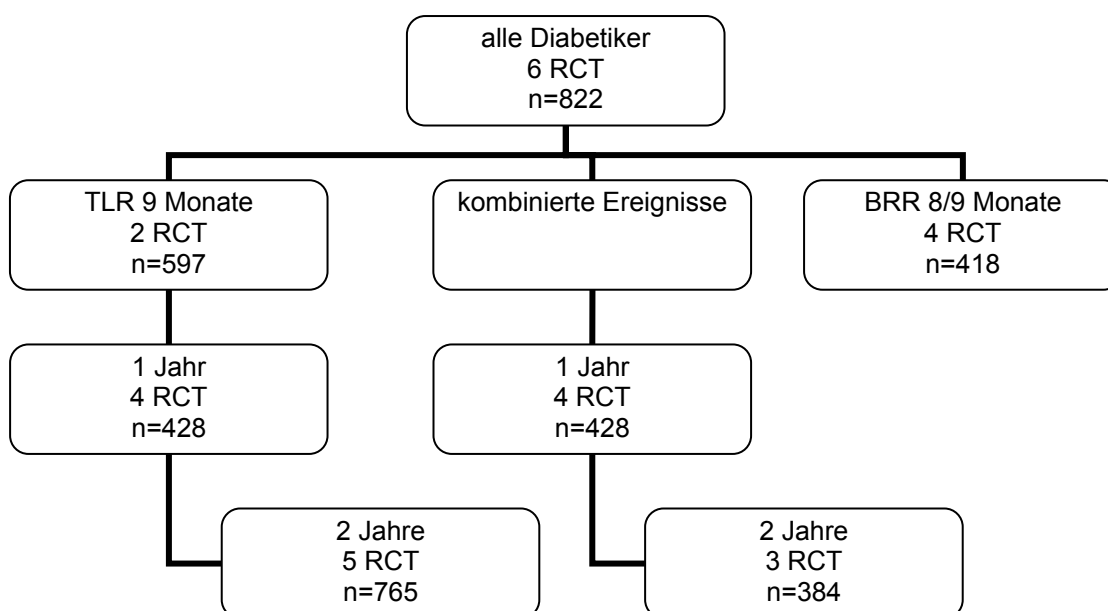


Abbildung 27: Flussdiagramm der eingeschlossenen RCT bei Nichtdiabetikern

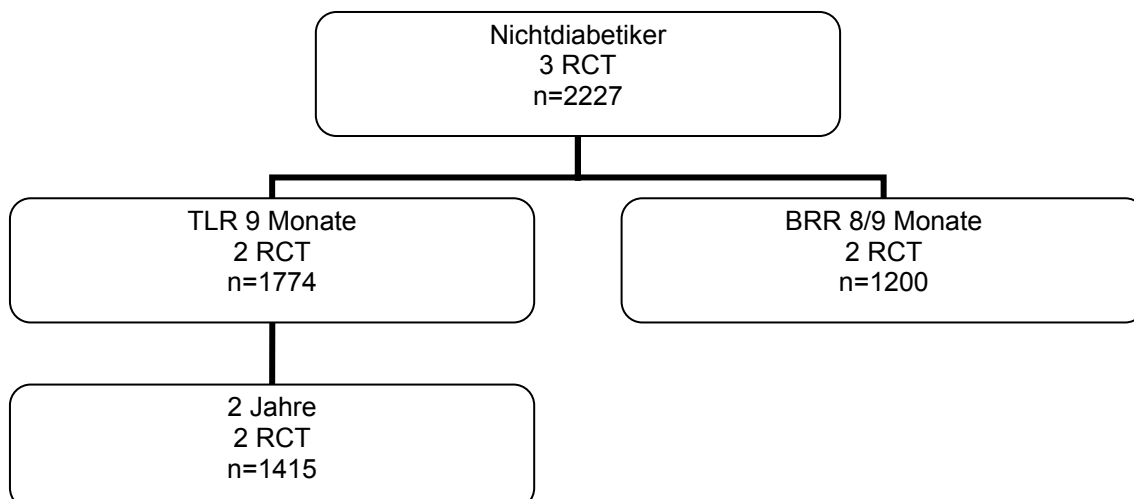


Abbildung 28: Flussdiagramm der eingeschlossenen RCT bei Nicht-insulinabhängigen Diabetikern

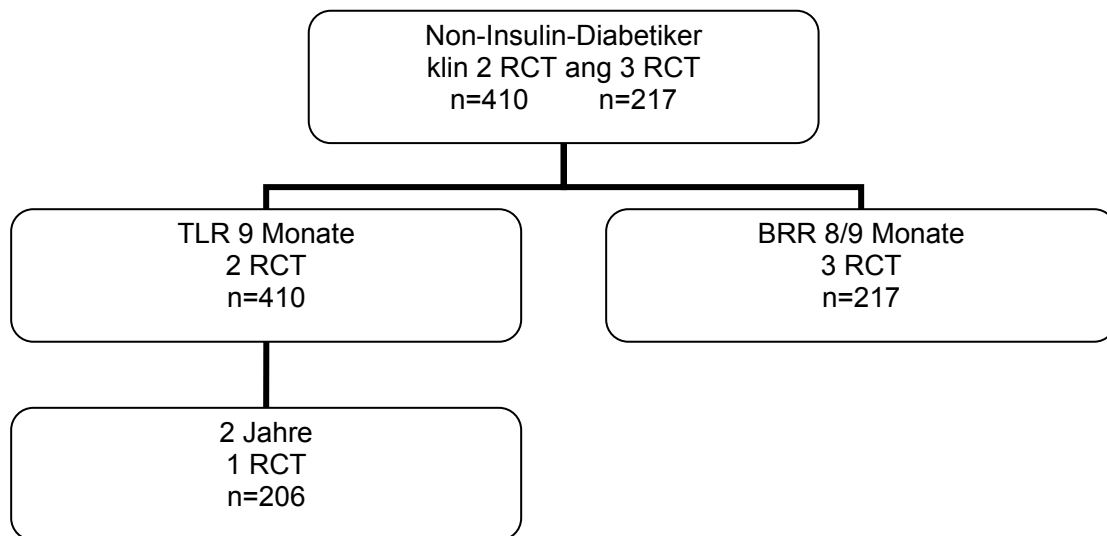
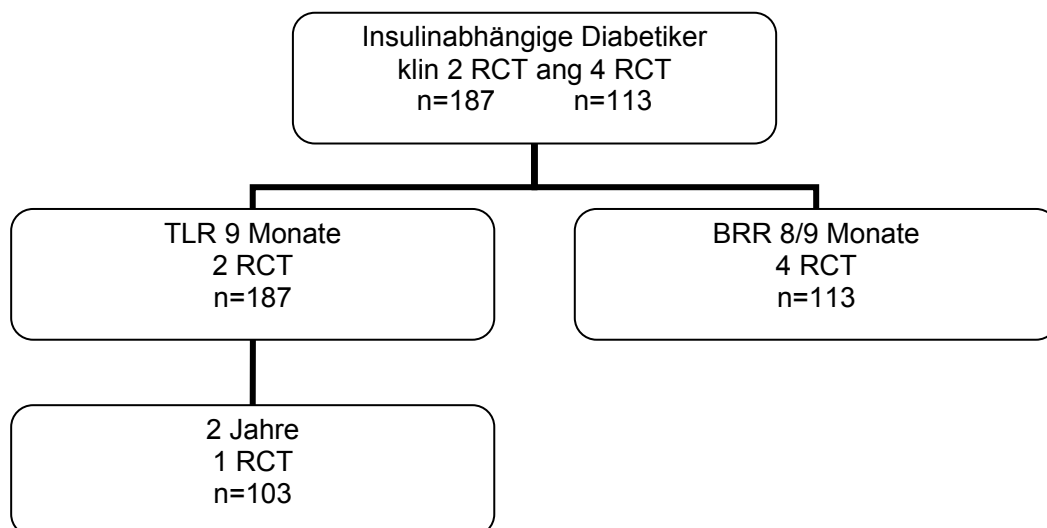


Abbildung 29: Flussdiagramm der eingeschlossenen RCT bei insulinabhängigen Diabetikern



In den sechs genannten Studien waren insgesamt 822 Diabetiker. Maximal waren 765 Patienten mit Diabetes in die Metaanalyse einbezogen worden (Diabetiker TLR nach zwei Jahren), bei den meisten Endpunkten jedoch bedeutend weniger. Die Daten für C-SIRIUS und E-SIRIUS waren nur mit SIRIUS gepoolt verfügbar. Für diese Parameter wurden Metaanalysen durchgeführt. Zum Teil war zwischen insulinabhängigen und nicht-insulinabhängigen Diabetikern unterschieden worden. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die klinische Wirksamkeit bei der Reduzierung binärer Restenosen und von Zielläsionsrevaskularisierungen in der gleichen Größenordnung liegt wie bei der gesamten Studienpopulation. Die Werte für insulinabhängige Diabetiker erreichten aufgrund der geringen Fallzahlen keine statistische Signifikanz (Anhang Metaanalysen Abbildungen 74-91). Da stets nur für einen Teil der Studien oder einen Teil der Parameter Werte zur Verfügung standen, sind Vergleiche zwischen den beiden DES-Typen nicht sinnvoll.

Im Anschluss sind die Merkmale der in die Metaanalysen eingeschlossenen RCT in Übersichtstabellen extrahiert worden. Tabelle 23 und Tabelle 24 geben eine Synopsis des Studiendesigns, Tabelle 25 zeigt die Patientencharakteristika, Tabelle 26 die Ergebnisse der klinischen Ergebnisparameter und Tabelle 27 die der angiografischen Parameter. In Tabelle 28 sind Ergebnisse bei der Subpopulation der Diabetiker zusammengefasst, in Tabelle 29 die Definitionen der Kombinierten Ereignisse in den verschiedenen RCT angegeben.

Tabelle 23: Studiendesign der die Informationssynthese eingeschlossenen RCT Teil 1

	Design Randomisierung	Rekrutierung Ort und Zeit	Anzahl rekrutier- ter Patienten	Intervention				Follow-up Zeitraum
				BMS	DES	Wirkstoff Dosierung	Kinetik	
RAVEL Morice 2002 Journalartikel	doppelblind	Multicenter (19) Europa (15), Latein- amerika (4), 8/2000- 1/2001	DES: 120 BMS: 118	BxVelocity	Cypher	Sirolimus 140 µg/cm ²	SR (80% in 30 Tagen)	klin inhospital, 1 J angio 6 M
RAVEL Morice 2004 ACC-Kongress NICE-HTA								klin 3 J
SIRIUS Moses 2003 Holmes 2004 Journalartikel	doppelblind	Multicenter (53) USA 2/2001-8/2001	DES: 556 23 ausgeschl BMS: 545 20 ausgeschl	BxVelocity	Cypher	Sirolimus 140 µg/cm ²	SR (80% in 30 Tagen)	klin inhospital, 9 M, 1 J angio 8 M
SIRIUS Moses 2004 ACC-Kongress NICE-HTA								klin 1 J, 2 J
C-SIRIUS Schampaert 2003 Journalartikel	doppelblind	Multicenter (8) Kanada 11/2001-04/2002	insg 102 2 ausgeschl DES: 50 BMS: 50	BxVelocity direktes Stenting erlaubt	Cypher	Sirolimus 140 µg/cm ²	SR (80% in 30 Tagen)	klin 9 M angio 8 M
C-SIRIUS Schofer 2004 ACC-Kongress								klin 1 J
E-SIRIUS Schofer 2003 Journalartikel	doppelblind	Multicenter (35) Europa 8/2001-2/2002	insg 353 1 ausgeschl DES: 175 BMS: 177	BxVelocity direktes Stenting erlaubt	Cypher	Sirolimus 140 µg/cm ²	SR (80% in 30 Tagen)	klin 9 M angio 8 M
E-SIRIUS Schofer 2004 ACC-Kongress								klin 1 J
TAXUS I Grube 2003 Journalartikel	doppelblind	Multicenter (3) Deutschland 10/2000-3/2001	DES: 31 BMS: 30	NIR	NIRx TAXUS	Paclitaxel 1 µg/mm ²	SR	klin 30 T, 6 M, 1 J angio 6 M
TAXUS II SR Colombo 2003 Journalartikel	dreifach verblindet (auch Auswerter von IVUS, QCA und klini- schen Ereignissen)	Multicenter (38) Europa Kanada Lateinamerika Australien Neuseeland 6/2001-1/2002	DES: 131 BMS: 136	NIR	NIRx TAXUS	Paclitaxel 1 µg/mm ²	SR	klin inhospital, 30 T, 6 M, 1 J angio 6 M

Tabelle 23 Fortsetzung: Studiendesign der die Informationssynthese eingeschlossenen RCT Teil 1

	Design Randomisierung	Rekrutierung Ort und Zeit	Anzahl rekrutier- ter Patienten	Intervention				Follow-up Zeitraum
				BMS	DES	Wirkstoff Dosierung	Kinetik	
TAXUS II MR Colombo 2003 Journalartikel	dreifach verblindet (auch Auswerter von IVUS, QCA und klini- schen Ereignissen)	Multicenter (38) Europa Kanada Lateinamerika Australien Neuseeland 6/2001-1/2002	DES: 135 BMS: 134	NIR	NIRx TAXUS	Paclitaxel 1 µg/mm ²	MR	klin inhospital, 30 T, 6 M, 1 J angio 6 M
TAXUS IV Stone 2004a Stone 2004b Journalartikel	dreifach verblindet (auch Auswerter von IVUS, QCA und klini- schen Ereignissen)	Multicenter (73) USA 03/2002-7/2002	insg 1326 12 ausgeschl DES: 662 BMS: 652	EXPRESS ²	EXPRESS ² TAXUS	Paclitaxel 1 µg/mm ²	SR	klin 9 M, 1 J angio 9 M
ASPECT Park 2003 Journalartikel	dreifach verblindet (auch Auswerter von IVUS, QCA und klini- schen Ereignissen)	Multicenter (3) Asien 1/2000-3/2001	DES1,3: 60 DES3,1: 58 BMS: 59	Supra-G	Supra-G	Paclitaxel 1,3 µg/mm ² Paclitaxel 3,1 µg/mm ²	k. A.	klin 4-6 M angio 4-6 M
ELUTES Gershlick 2004 Journalartikel	dreifach verblindet (auch Auswerter von IVUS, QCA und klini- schen Ereignissen)	Multicenter (10) Europa 1/2000-4/2001	insg 192 2 ausgeschl. DES2,7: 37 DES1,4: 39 DES0,7: 39 DES0,2: 37 BMS: 38	V-Flex Plus	V-Flex Plus	ohne Polymer Paclitaxel 2,7 µg/mm ² 1,4 µg/mm ² 0,7 µg/mm ² 0,2 µg/mm ² ohne Polymer	k. A.	klin 1 J angio 6 M
DELIVER I Lansky 2004 O'Neill ACC2003 Knopf TCT2003	einfach verblindet	Multicenter (20) USA 9/2001-1/2002	DES: 522 BMS: 519 ausgeschl. ?	ML PENTA CSS	RX A- CHIEVE	Paclitaxel 3 µg/mm ²	k. A.	klin 9 M angio 8 M

klin= klinischer Follow-up, angio= angiografischer Follow-up, M= Monat/e J=Jahr/e MI= Myokardinfarkt inhospital=während Klinikaufenthalt, T=Tag/e, M= Monat/e J=Jahr/e

Tabelle 24: Studiendesign der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT Teil 2

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Primäres Zielgröße	Sekundäres Zielgröße	Definition MACE	Kotherapien
RAVEL Morice 2002 Journalartikel	1 Primärläsion, native Koronararterie, 2,5-3,5 mm Durchmesser, die mit 18 mm-Stent abgedeckt werden kann, 51-99% DS, \geq TIMI 1, stabile, instabile oder stumme Ischämie	sich entwickelnder MI, ungeschützter Hauptstamm \geq 50% DS, ostiale Läsion, kalzifizierte Läsion, die vor dem stenting nicht dilatiert werden kann, sichtbarer Thrombus, LVEF $<$ 30%, Intoleranz gegenüber Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidine, rostfreiem Stahl oder Kontrastmittel, Schwangerschaft	Instant LL, direkt nach Eingriff und nach 6 M MACE nach 30 T, 6 M, 12 M	% Instant-Restenose, BRR,	Tod (a. U.), MI (QWMI, NQWMI= 2fache CK-Spiegel der max. Norm) CABG, TLR oder TVR	Aspirin Heparin GP IIb/IIIa nach ärztlicher Entscheidung Clopidogrel oder Ticlopidine (2 M)
SIRIUS Moses 2003 Holmes 2004 Journalartikel	1 de novo Zielläsion in nativer Koronararterie, 2,5-3,5 mm Durchmesser, mit Stenose von 51-99% DS, Läsionslänge 15-30 mm; stabile, instabile AP mit Zeichen von Ischämie	MI innerhalb der letzten 48 h, LVEF $<$ 25%, Zielläsion im Ostium, Bifurcation, ungeschützter rechter Hauptstamm, Gefäß mit Thrombus oder schwerer Kalzifikation, Behandlung einer weiteren Läsion in der gleichen oder einer anderen Koronararterie wie E-SIRIUS	Versagen des Zielgefäßes (TVF)	Tod (alle Ursachen), Revaskularisation der Zielläsion (klinisch bedingte CABG oder Re-PTCA) und Stentthrombose	TVF : Herztod, MI, (QWMI, NQWMI), Revaskularisation des Zielgefäßes (Notfall- oder elektive CABG, Re-PTCA) aufgrund von Restenose, Verschluss oder Stentthrombose) MACE: Tod a. U., MI, Revaskularisation der Zielläsion	Prä-PCI: Aspirin Clopidogrel während PCI Heparin, GP IIb/IIIa ärztl. Entscheidung Post-PCI: Aspirin Clopidogrel (3 M)
C-SIRIUS Schampaert 2003 Journalartikel	Pat \geq 18 J, 1 de novo-Läsion in nativem Gefäß 2,5-3 mm Durchmesser, Länge 15-32 mm, mit 50-99% DS dokumentierte AP, instabile AP, stumme Ischämie	Läsion in nativem Gefäß 2,5-3 mm Durchmesser, Länge 15-32 mm, mit 50-99% DS dokumentierte AP, instabile AP, stumme Ischämie	Instant MLD nach 8 M	In-Läsion (=instant + 5mm rechts und links) MLD nach 8 M Instant und In-Läsion angio Restenose (\geq 50% DS), MACE nach 9 M, TLR nach 9 M	Tod (a. U.), MI, Notfall-CABG, klinisch induzierte TLR (=erneute Angina oder dokumentierte Ischämie mittels nichtinvasiver Tests, alle vor Re-Angiografie dokumentiert)	Prä-PCI: Aspirin Clopidogrel während PCI: Heparin GP IIb/IIIa ärztl. Entscheidung Post-PCI: Aspirin Clopidogrel (2 M)

[illegible]

Fortsetzung Tabelle 24: Studiendesign der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT Teil 2

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Primäres Zielgröße	Sekundäres Zielgröße	Definition MACE	Kotherapien
Taxus IV Stone 2003 Journalartikel	Pat ≥ 18 , 1 de novo Läsion in Koronararterie, mit 2,5-3,75 mm Durchmesser, Läsionslänge 10-28 mm, die von einem einzigen Stent abgedeckt werden konnte; stabile, instabile AP oder provozierbare Ischämie.	frühere oder geplante Brachytherapie, Atherektomie, Cutting-Ballon oder Verwendung eines DES, MI innerhalb von 72 h for Rekrutierung, LVEF < 25%, hemorrhagic diatheses, Kontraindikation oder Allergie gegenüber Aspirin, Thienopyridinen, Paclitaxel, rostfreiem Stahl, Anaphylaxe gegenüber Kontrastmittel in Anamnese, Verwendung von Paclitaxel innerhalb der letzten 12 M oder gegenwärtiger Gebrauch von Kolchizin, Leukozytenzahl < 3500 /mm ³ ; Thrombozyten (platelet) zahl < 100 000/ mm ³ ; Serumkreatinin > 2,0 mg/dl, positiver Schwangerschaftstest, Stillen, Möglichkeit einer zukünftigen Schwangerschaft, Komorbidität, die Lebenserwartung auf unter 24 M reduziert oder die die Compliance mit Studienprotokoll affiziert. Teilnahme an anderen Studien Erkrankung des Hauptstamms, verschlossene, ostiale moderat oder schwer kalzifizierte Läsion, Angulation, Bifurkation,	Inzidenz ischämieinduzierter Zielgefäßrevaskularisation (TVR) Def. Ischämieinduziert: DS \geq 50% QCA mit EKG in Ruhe oder bei Funktionsstudie mit Hinweis auf Ischämie im Zielgefäß oder bei DS \geq 70% in Verbindung mit wieder auftretenden Symptomen	Stenose im Zielgefäß MACE, Stentthrombose, BRR	MACE:Herztod, falls Ursache unbekannt Zurechnung zu Herztod, MI (QWMI=pathol. Q-Wellen für 0,4 s in mindestens 2 Elektroden mit erhöhter CK-MB-Fraktion, NQWMI=Erhöhung des CK-Spiegels auf über 2facheen maximalen Normwert mit erhöhtem CK-MB-Wert),ischämieinduzierte TVR TVF: Tod, MI, ischämieinduzierte Revaskularisation bezogen auf TV.	Prä-PCI Aspirin Clopidogrel während PCI: Heparin GP IIb/IIIa ärztl. Entscheidung Post-PCI: Aspirin Clopidogrel (6 M)

Fortsetzung Tabelle 24: Studiendesign der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT Teil 2

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Primäres Zielgröße	Sekundäres Zielgröße	Definition MACE	Kotherapien
ASPECT Park 2003 Journalartikel	symptomatische Patienten ≥ 18 J, 1 de novo Läsion, 2,5-3,5 mm Durchmesser, Länge < 15 mm	LVEF $< 35\%$, Störung der Blutgerinnung, MI innerhalb der letzten 72 h, andere Revaskularisationen innerhalb des letzten M, schwere Kalzifikation oder totale Okklusion der Läsion, weitere Stenosen $\geq 50\%$ im Zielgefäß, Läsion länger 15 mm, multiple Stents, Angulation $> 45\%$, Proximal tortuosity, ungeschützter Hauptstamm, poor distal runoff, nicht handhabbare Hypersensibilität, Schwangerschaft, Lebenserwartung unter 1 J, Teilnahme an anderen Studien innerhalb der letzten 30 T.	Prozentuale DS bei angio (6 M)	LL, BRR, instent MLD, Tod, akute und subakute Stentthrombose, CABG oder PCI zur TLR, MI aufgrund Restenose der Zielläsion,	keine MACE Def MI: QWMI = Q-Welle mind. 0,4 s in 2 Elektroden, NQWMI = 2fach max. CK-Normwert überschritten und CK-MB 2fach max Normwert.	Prä-PCI: Aspirin. Clopidogrel oder Ticlopidin während PCI: Heparin Post-PCI: Aspirin Ticlopidin oder Clopidogrel oder Cilostazol (1 M in 2 Zentren, 6 M in 1 Zentrum)
ELUTES Gershlick 2004 Journalartikel	1 de novo Läsion in nativer Koronararterie, Typ A oder B1, Länge < 15 mm, 3,0-3,5 mm Durchmesser	LVEF $< 35\%$, MI innerhalb der letzten 72 h, CTO, ungeschützte Hauptstammstenose, Hypersensitivität gegenüber Kontrastmittel oder antithrombotische Therapie, Blutungsneigung oder Störung der Blutgerinnung in Anamnese, Frauen mit Gebärfähigkeit, beschränkte Lebenserwartung, Teilnahme an anderer Studie	prozentuale instent DS nach 6 M	Tod, QWMI, SAT (> 24 h postprozedural), NQWMI, CABG oder PTCA zur TLR	keine MACE	Aspirin Heparin Clopidogrel GP IIb/IIIa ärztl. Entscheidung Post-PCI: Aspirin Clopidogrel (3 M)
DELIVER I O'Neill ACC2003 Knopf TCT2003	1 de novo Läsion in nativer Koronararterie, mit max. 2 behandelten Läsionen (1 Zielläsion, 1 Non-Zielläsion, nur eine de novo Läsion pro Gefäß) 2,5-4 mm Durchmesser, Länge ≤ 25 mm, 50-99% DS, TIMI ≥ 1	aortoostiale Läsion, oder in ungeschütztem Hauptstamm, Thrombus (angio-Nachweis), schwere Kalzifikation, extreme Angulation, Krümmung, LVEF $< 30\%$, geplante Koronarintervention innerhalb von 180 Tagen	Versagen des Zielgefäßes (TVF) nach 9 M	BRR instent nach 8 M	TVF = (Tod, MI (QWMI, NQWMI = Gesamt-CK > 3 fach max Normwert und CK-MB > 0), TLR, TVR)	Prä-PCI: Aspirin Clopidogrel während PCI: Heparin GP IIb/IIIa ärztl. Entscheidung Post-PCI: Aspirin Clopidogrel (mind. 3 M)

Tabelle 25: Patientencharakteristika der in die Informationssynthese eingeschlossene RCT

Studie	männlich %	Alter Mw (SD) Jahre	Diab %	HBD %	Hlipid%	Rau- cher %	ACS %	früh. MI %	Läsion AHA %	Länge	RVD	MLD präProz	Stenose LD präProz
RAVEL	DES: 70	61,8 (±10,7)	16	62	38	27	UA:48	38	A 8; B1 38; B2 54	9,56±3,33	2,60±0,54	0,94±0,31	63,6±10,7
Morice 2002	BMS: 81	59,7 (±10,1)	21	61	43	33	UA:52	34	A 4; B1 35; B2 61	9,61±3,18	2,64±0,52	0,95±0,35	64,0±10,2
SIRIUS	DES: 73	62,1±11,2	25	68	73	18	UA:53	28	A 7; B1 34; B2 33; C 26	14,4±5,8	2,79±0,45	0,98±0,40	65,1±12,6
Moses 2003	BMS: 70	62,4±11,0	28	68	75	22	UA:54	33	A 8; B1 38; B2 34; C 21	14,4±5,8	2,81±0,49	0,97±0,38	65,6±12,1
C-SIRIUS	DES: 70	60,3±10,6	24	56	84	36	UA:48	48	B2-C: 64	14,5±6,3	2,65±0,30	0,77±0,29	70,9±10,6
Schampaert 2003	BMS: 68	60,7±9,1	24	48	86	38	UA:54	42	B2-C: 54	12,6±5,2	2,62±0,35	0,82±0,26	68,5±10,0
E-SIRIUS	DES: 70	62,0±11,4	19	63	77	36	UA: 30	41	k. A.	14,9±5,4	2,60±0,37	0,90±0,30	65,1±10,6
Schofer 2003	BMS: 71	62,6±10,3	27	64	71	30	UA: 36	43		15,1±6,5	2,51±0,37	0,85±0,31	65,8±11,2
TAXUS I	DES: 94	66,0±6,8	23	65	81	k.A.	k.A.	26	A 32 ;B1 39; B2 29; C 0	10,70±3,27	2,99±0,46	1,30±0,41	56,51±12,26
Grube 2003	BMS: 83	63,8±7,8	13	63	81			30	A 13 ;B1 43; B2 43; C 0	11,89±4,93	2,94±0,52	1,23±0,43	57,82±13,24
									DES BMS				
									LAD 54,8 26,7				
									LCX 22,6 36,7				
									RCA 22,6 36,7				
									n. s.				
TAXUS II SR	DES: 70	61,5±10,5	11	63	k. A.	21	UA: 35	36	DES BMS	10,6±3,9	2,8±0,4	1,02±0,30	63,3±9,6
Colombo 2003	BMS: 79	60,4±9,3	16	67		25	UA: 33	43	LAD 40 44	10,5±4,1	2,8±0,5	1,03±0,34	62,8±9,9
Journalartikel									LCX 22 16				
									RCA 38 40				
TAXUS II MR	DES: 76	59,3±10,1	17	60	k. A.	24	UA: 30	39	DES BMS	10,2±4,8	2,7±0,5	0,95±0,32	64,9±10,3
Colombo 2003	BMS: 77	59,3±10,0	14	56		29	UA: 40	42	LAD 42 52	10,7±4,1	2,7±0,5	0,91±0,36	66,6±11,9
Journalartikel									LCX 25 15				
									RCA 33 33				
									n.s.				
TAXUS IV	DES: 71,8	62,8±11,2	31,1	70,5	65,0	23,4	UA: 35,8	30,5	DES BMS	13,4±6,3	2,75±0,47	0,92±0,33	66,5±10,7
Stone 2003	BMS: 72,4	62,1±10,9	33,3	69,0	65,6	20,1	UA: 32,7	29,9	LAD 40,0 41,4	13,4±6,2	2,75±0,49	0,95±0,34	65,6±10,7
Journalartikel									LCX 28,9 26,6				
									RCA 31,1 32,0				

R= Raucher UA= instabile Angina LD=Lumendurchmesser präProz= präprozedural HBD=erhöhter Blutdruck Hlipid= Hyperlipidämie Läsion AHA: Charakteristik der Läsion nach AHA-Kriterien

Fortsetzung Tabelle 25: Patientencharakteristika der in die Informationssynthese eingeschlossene RCT

Studie	männlich %	Alter Mw (SD) Jahre	Diab %	HBD %	Hlipid %	R %	ACS %	früh. MI %	Läsion AHA %	Länge	RVD	MLD präProz	Stenose LD präProz
ASPECT	D1,3: 72	60±9	24	53	7	40	k. A.	22	A 60; B1 36; B2 2; C 2	11,2±3,2	2,93±0,38	0,57±0,25	80,1±8,0
Park 2003	D3,1: 80	58±9	18	42	13	47		23	A 49; B1 44; B2 7; C 0	10,9±3,6	2,94±0,39	0,64±0,29	79,4±9,0
Journalartikel	BMS: 76	58±11	17	47	19	46		29	A 51; B1 41; B2 8; C 0	10,5±3,1	2,88±0,36	0,54±0,33	80,9±9,9
									D1,3 D3,1 BMS				
	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.		n. s.	LAD 50 53 51				
									LCX 17 29 20	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
									RCA 31 17 29				
									n. s.				
ELUTES	D2,7: 81	56±11	11	49	59	43	k. A.	30		11,1±3,1	2,95±0,43	0,56±0,27	81,2±7,38
Gershlick 2004	D1,4: 79	61±10	21	36	46	46		23	D2,7 D1,4 D0,7	10,2±3,7	2,93±0,37	0,56±0,23	80,8±7,82
Journalartikel	D0,7: 95	58±9	15	40	50	33		45	LAD 41 51 23	10,6±3,1	2,90±0,39	0,56±0,25	80,6±8,47
	D0,2: 73	64±10	22	51	49	22		32	LCX 19 18 30	11,3±4,4	3,03±0,41	0,57±0,35	81,5±9,72
	BMS: 82	61±11	10	54	44	33		32	RCA 41 23 43	10,8±3,8	2,99±0,51	0,52±0,28	82,5±8,42
	n. s.	p< 0,02 zwischen D0,2 und D2,7	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.		41	D0,2 BMS				
								n. s.	LAD 38 38				
									LCX 16 23				
									RCA 43 28				
									n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
DELIVER I	DES: 70,5	61,8	30,7	65,9	59,0	25,3	k. A.	25,7	A 17 ;B1 43; B2 33; C 8	11,7±5,0	2,85	0,97	66,0
O'Neill ACC2003	BMS: 70,7	62,7	26,8	65,1	60,1	25,2		27,2	A 20 ;B1 41; B2 35; C 4	11,1±4,1	2,77	0,95	65,9
Knopf TCT2003	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.		n. s.	Unte	p<0,036	p< 0,016	n. s.	n. s.
									DES BMS				
									LAD 42,2 46,4				
									LCX 23,0 22,9				
									RCA 33,5 29,7				
									n. s.				
									DES: 7,7 C				
									BMS: 3,7 C				
									p=0,07				

R= Raucher UA= instabile Angina LD=Lumendurchmesser präProz= präprozedural HBD=erhöhter Blutdruck Hlipid= Hyperlipidämie Läsion AHA: Charakteristik der Läsion nach AHA-Kriterien

Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb.	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
RAVEL Morice 2002	In-hospital DES: 0 BMS: 0 1 J DES: 2/120 (1,7) BMS: 2/118 (1,7)	1 J DES: 0 BMS: 0 n.s.	DES: n=120 In-hospital 2/1 (2,5) 1 J 2/2 (3,3) BMS: n=118 In-hospital 1/2 (2,5) 1 J 1/4 (4,2) n.s.	1 J TVR (nonTLR) DES: 1 (0,8) BMS: 1 (0,8) TLR DES: 0 BMS: 27 (22,9) TLR klin 16 (13,6) TLR p<0.001	DES: 1 (0,8) BMS: 1 (0,8)	DES: 0 BMS: 27 (22,9)	DES: 7 (5,8) BMS: 34 (28,8) klin. 23 p<0,001	DES: 94,1 BMS: 70,9 p<0.001	1 Jahr 100
RAVEL Morice 2003 TCT-Kongress Morice 2004 ACC-Kongress NICE-HTA 2003	1 J DES: 2/120 (1,7) BMS: 2/118 (1,7) 2 J: DES: 6/120 (5,0) BMS: 3/118. (2,5) 3 J DES: 9/120 (7,5) BMS: 5/118 (4,2)	2 J 3 J DES: 0 BMS: 0	1 J DES: 2/2 (3,3) BMS: 0/4 (3,4) 2 J DES: 2/1 (4,2) BMS: 0/4 (5,1) 3 J DES: 3/1 (3,3) BMS: 2/4 (5,1)	1 J TVR (nonTLR) k. A. TLR DES: 1/120 (2,5) BMS: 16/118(13,6) 2 J TVR (nonTLR) DES: (0,8) BMS: (0,8) TLR DES: 3/120 (2,5) BMS: 16/118 (13,6) 3 J TLR DES: 5/120 (4,2) BMS: 16/118 (13,6)	1 J DES: 1 (0,8) BMS: 0 2 J DES: 2 (1,7) BMS: 0 3 J DES: 2 (1,7) BMS: 0	1 J DES: 0 BMS: 16 (13,6) 2 J DES: 1 (0,8) BMS: 16 (13,6) 3 J DES: 3 (2,5) BMS: 16 (13,6)	1 J DES: 7 (5,8) BMS: 22 (18,6) 2 J DES: 12 (10,0) BMS: 23 (19,5) 3 J DES: 18 (15,0) BMS: 27 (22,9)	1 J DES: 94,2 BMS: 81,4 2 J DES: 90,0 BMS: 80,5 3 J DES: 85,0 BMS: 77,1	wie oben

Fortsetzung Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb. n (%)	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
SIRIUS Moses 2003 Holmes 2004	inhospital DES: 1/1 (0,2) BMS: 0 9 M DES: 5/533 (0,9) BMS: 3/525 (0,6) 1 J DES: 7/533 (1,3) BMS: 4/526 (0,8) n. s.	akut (<24 h) DES: 0 BMS: 0 30 T DES: 1/533 (0,2) BMS: 1/525 (0,2) 9 M, 1 J DES: 2 (0,4) BMS: 4 (0,8) n. s.	In-hospital DES: 2/10 (2,3) BMS: 0/8 (1,5) 9 M DES: 4/11 (2,8) BMS: 2/15 (3,2) 1 J DES: 4/12 (3,0) BMS: 2/16 (3,4) n. s.	inhospital TLR DES: 1/533 (0,2) BMS: 0/525 9 M DES: 22 (4,1) BMS: 87 (16,6) 1 J DES: 26 (4,9) BMS: 105 (20,0) inhospital n. s. 9 M p<0,001 1 J p<0,001	inhospital DES: 1/0 BMS: 0 9 M DES: 3 (0,6) BMS: : 8 (1,5) 1 J DES: 5 (0,9) BMS: 9 (1,7) n. s.	inhospital DES: 1/533 (0,02) BMS: 0 9 M DES: 20 (3,8) BMS: 83/ 525 (15,8) 1 J DES: 26 (4,9) BMS: 105 (20,0) inhospital n. s. 9 M, 1 J p<0,001	inhospital MACE DES: 13/533 (2,4) BMS: 8/525 (1,5) 9 M DES: 38 (7,1) BMS: 99 (18,9) TVF DES: 46 (8,6) BMS: 110 (21,0) inhospital n.s. alle anderen p<0,001	1-MACE 9 M DES: 92,9 BMS: 81,1 1-TVF 9 M DES: 91,1 BMS: 78,6	9 M 98,3
SIRIUS Moses 2004 ACC-Kongress Holmes 2004 Journalartikel	1 J DES: 7/533 (1,3) BMS: 4/525 (0,8) 2 J DES: 11/533 (2,1) BMS: 7/525 (1,3)	1 J DES: 2 (0,4) BMS: 4 (0,8) 2 J DES: 3 (0,6) BMS: 2 J 4 (0,8)	1 J alle DES: 16 (3,0) BMS: 18 (3,4) 2 J DES: 5/15 (3,8) BMS: 3/18 (4,0)	TVR (nonTLR) 9 M DES: 18/533 (3,4) BMS: 25/525 (4,8) 1 J DES: 19/533 (3,6) BMS: 35/525 (6,7) 2 J DES: 26/533 (4,9) BMS: 38/525 (7,2) TLR (alle) 1 J DES: 26 (4,9) BMS: 105 (20,0) 2 J DES: 31 (5,8) BMS: 112 (21,3)	2 J DES: 6 (1,1) BMS: 13 (2,5)	2 J DES: 28 (5,3) BMS: 108 (20,6)	MACE 1 J DES: 44 (8,3) BMS: 117 (22,3) 2 J DES: 54 (10,1) BMS: 128 (24,4) TVF 1 J DES: 52 (9,8) BMS: 130 (24,8) 2 J DES: 64 (12,0) BMS: 140 (26,7) 1 J p< 0,001	1-MACE 1 J DES: 91,7 BMS: 77,7 2 J DES: 89,9 BMS: 75,6 1-TVF 1 J DES: 90,2 BMS: 75,2 2 J DES: 88,0 BMS: 73,3	1 J 97,6 2 J 92,0

Fortsetzung Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb.	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
C-SIRIUS Schampaert 2003 Journalartikel	9 M DES: 0/50 BMS: 0/50	30 T DES: 1/50 (2,0) BMS: 0/50 9 M DES: 1/50 (2,0) BMS: 1/50 (2,0) n. s.	30 T k. A. 9 M DES: 0/1 (2,0) BMS: 0/2 (4,0)	klin TLR 9 M DES: 2 (4,0) BMS: 9 (18,0)	DES:1 (2,0) BMS:0	DES:2 (4,0) BMS:9 (18,0)	9 M MACE DES:2 (4,0) BMS:9 (18,0)	1-MACE DES:96 BMS:82	9 M 100
C-SIRIUS Schofer 2004 ACC-Kongress	1 J k. A.	1 J k. A.	1 J k. A.	1 J klin. TLR DES: 2 (4,0) BMS: 10 (20,0)	1 J k. A.	1 J k. A.	1 J MACE DES: 3 (6,0) BMS: 11 (22,0)	1-MACE DES:94,0 BMS: 78,0	
E-SIRIUS Schofer 2003 Journalartikel	30 T DES: 0/175 BMS: 0/177 9 M DES: 2/175 (1,1) BMS: 1/177 (0,6)	DES: 30 T 2 (1,1) 9 M wie 30 T BMS: 9 M 0	30 T k. A. 9 M DES: 2/6 (4,6) BMS: 0/4 (2,3)	9 M TLR DES: 7 (4,0) BMS: 37 (20,9)	DES: 0 BMS:3 (1,7)	DES:7 (4,0) BMS :37 (20,9)	9 M MACE DES: 14 (8,0) BMS:40 (22,6)	1-MACE DES:92,0 BMS:77,4	9 M 100
E-SIRIUS Schofer 2004 ACC-Kongress Wichter DGK April 2004 Schofer 2004 ESC-Kongress	1 J wie 9 M 2 J DES: 4/175 (2,3) BMS: 5/177 (2,3) ns	1 J wie 30 T 2 J DES:3/175 (1,7) BMS: 0 ns	1 J wie 9 M 2 J DES: 3/7 (5,7) BMS: 0/6 (3,4)	1 J klin. TLR 1 J DES: 8 (4,6) BMS: 44 (24,9) TVR DES: 10/175 (5,7) BMS: 50/177 (28,2) 2 J TLR DES: 9 (5,1) BMS: 47 (26,6) p<0,001	1 J k. A. 2 J DES: 1 (0,6) BMS: 5 (2,8) ns	1 J k. A. 2 J DES: 8 (4,6) BMS: 45 (25,4) p<0,001	1 J MACE DES:15 (8,6) BMS:47 (26,6) 2 J MACE DES: (10,3) BMS: (29,9)	1-MACE DES:91,4 BMS:73,4 2 J DES: 89,7 BMS: 70,0 p<0,001	

Fortsetzung Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb. n (%)	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
TAXUS I Grube 2003	30 T, 6 M, 1 J DES: 0 n=30 BMS: 0 n=30	30 T, 6 M, 1 J DES: 0 BMS: 0	30 T, 6 M, 1 J DES: 0 / k. A. BMS: 0 / k. A.	30 T DES: 0 BMS: 0 TLR 6 M DES:0 BMS: 2/30 (6,7) 1 J DES: 0 BMS: 3/30 (10,0) NonTLR 1 J DES: 1/30 (3,3) BMS: 0 ns.	1 J TLR DES: 0 BMS:1 (3,3)	1 J DES: NonTLR 1 (3,3) BMS: TLR 6 M 2/30 (6,7) 1 J 3 /30 (10,0)	MACE 30 T DES: 0 BMS: 0 6 M DES:0 BMS:2 (6,7) 1 J DES:1/30 (3,3) BMS: 3/30 (10,0)	1- MACE 6M DES: 100 BMS: 93,0 1 J DES:97,0 BMS:90,0	1 J 98,4
TAXUS I Grube 2004 ACC-Kongress	2 J wie 1 J	2 J wie 1 J	2 J wie 1 J	2 J wie 1 J	2 J wie 1 J	2 J wie 1 J	2 J wie 1 J	2 J wie 1 J	klin ?
TAXUS II SR Colombo 2003 Journalartikel	inhospital DES: 0/131 BMS: 1/136 6 M DES: 0/130 BMS: 1/133 (0,8) 1 J DES: 0/129 BMS: 2/132 (1,5)	inhosp DES: 1/131 BMS: 0/136 1 J DES: 2/129 (1,5) BMS:0/132	inhospital DES: 0 BMS: 1/0 30 T k. A. 6 M DES: 0/2 (1,5) n=130 BMS: 2/5 (5,3) n=133 1 J DES: 1/2 (2,3) n=129 BMS: 2/5 (5,3) n=132	nonTLR 6 M DES:4/130 (3,1) BMS: 3/133 (2,3) 1 J DES:4/129 (3,1) BMS: 4/132 (3,0) TLR 6 M DES: 6/130 (4,6) BMS: 16/133 (12,0) 1 J DES: 6/129 (4,7) BMS: 17/132 (12,9) TVR 6 M DES: 10/130 (7,7) BMS: 19/133 (14,3) 1 J DES:13/129 (10,1) BMS: 21/132 (15,9)	6 M DES:1/130(0,8) BMS: 1/133 (0,8) 1 J DES: 4/129 (3,1) BMS:1/132(0,8)	TVR 6 M DES:10/130 (7,7) BMS: 19/133 (14,3) 1 J DES:13/129 (10,1) BMS:21/132 (15,9)	MACE inhospital DES: 2/131 (1,5) BMS: 6/136 (4,4) 30 T DES.3/130 (2,3) BMS: 6/16 (4,4) 6 M DES: 11/130 (8,5) BMS: 26/133 (19,5) 1 J DES:14/129 (10,9) BMS:29/132 (22,0) inhospital, 30T n.s. 6 M p=0,01 1 J p=0,02	1-MACE 6 M DES: 91,5 BMS: 80,5 1 J DES: 89,1 BMS: 78,0	6 M 98,5 1 J 97,8

Fortsetzung Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb.	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
TAXUS II SR Colombo TCT 2004	2 J DES: 1/127 (0,8) BMS: 3/264 (1,1) kombinierte Kontrollen ns	inhospital DES: 1/131 (0,8) BMS: 0 6 M DES: 1/130 (0,8) BMS: 0 1 J DES: 2/130 (1,5) BMS: 0 2 J DES: 3/129 (2,3) BMS: 0	2 J DES: 1/4 (3,9) BMS: 3/12 (5,7) ns	2 J TLR DES: 7/127 (5,5) BMS komb: 41/264 (15,5) TVR, Non-TLR DES: 4/127 (3,1) BMS: 13/264 (4,9) CABG DES: 5/127 (3,9) BMS: 6/264 (2,3) TVR alle DES: 15/127 (11,8) BMS: 52/264 (19,7) p=0,0126			2 J DES 18/127 (14,2) BMS komb 65/264 (24,6) p=0,0178		2 Jahre 95,9
TAXUS II MR Colombo 2003 Journalartikel	6 M DES: 0/129 BMS: 0/130 1 J DES: 0/131 BMS: 0/130	inhospital DES: 0 BMS: 0 6 M DES: 0 BMS: 0 1 J DES: 1/131 (0,8) BMS: 0	6 M DES: 0/3 (2,3) BMS: 0/7 (5,4) 1 J DES: 2/3 (3,8) BMS: 1/6 (5,4)	nonTLR 6 M DES: 3/129 (2,3) BMS: 4/130 (3,1) 1 J DES: 2/131 (1,5) BMS: 4/131 (3,1) TLR 6 M DES: 4/129 (3,1) BMS: 19/130 (14,6) 1 J: DES: 5/131 (2,3) BMS: 21/131 (16,0)	6 M: DES: 1/129 (0,8) BMS: 1/130 (0,8) 1 J DES: 2/131 (1,5) BMS: 2/131 (1,5)	TVR 6 M DES 8/129 (6,2) BMS: 23/130 (17,7) 1 J DES: 9/131 (6,9) BMS: 25/131 (19,1)	MACE inhospital DES: 3/135 (2,2) BMS 6/135 (4,5) 30 T DES: 3/135 (2,2) BMS: 6/135 (4,5) 6 M DES: 10/129 (7,8) BMS: 26/130 (20,0)	1-MACE ¹ 6 M DES: 92,2 BMS: 80,0 1 J DES: 90,1 BMS: 78,6	6 M 96,3 1 Jahr 97,4

¹ Abweichungen zu den im Artikel angegebenen Werten

Fortsetzung Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb. n (%)	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
TAXUS II MR Colombo 2003 Journalartikel				TVR 6 M DES: 8/129 (6,2) BMS: 23/130 (17,7) 1 J DES: 9/131 (6,9) BMS: 25/131 (19,1)			1 J DES: 13/131 (9,9) BMS: 28/131 (21,4) inhospital, 30T n. s. 6 M p=0,006 1 J p=0,017		
TAXUS II MR Colombo TCT 2004	2 J DES: 1/127 (0,8) BMS: 3/264 (1,1) kombinierte Kontrollen ns	inhospital DES: 0 BMS 0 6 M DES: 0 BMS: 0 1 J DES: 1/134 (0,7) BMS: 0 2 J DES: 3/131 (2,3) BMS: 0	2 J DES: 3/3 (4,7) BMS: 3/12 (5,7) ns	2 J TLR DES: 5/127 (3,9) BMS komb: 41/264 (15,5) TVR, Non-TLR DES: 4/127 (3,1) BMS: 13/264 (4,9) CABG DES: 3/127 (2,4) BMS: 6/264 (2,3) TVR alle DES: 12/127 (9,4) BMS: 52/264 (19,7) p=0,0622			2 J DES 18/127 (14,2) BMS komb 65/264 (24,6) p=0,0178		2 Jahre 95,2
Taxus IV Stone 2003 Journalartikel	Herztod bis 30 T k. A. s. u. 9 M DES: 9/662 (1,4) BMS: 7/652 (1,1) n. s.	1M DES: 2/662(0,3) BMS: 4/652(0,6) 6 M: DES: 4/662(0,6) BMS: 5/652(0,8) 9M wie 6M n. s.	bis 30 T k. A. 9 M DES: 5/18 (3,5) BMS: 2/22 (3,7) n. s.	9 M TLR DES: 20/662 (3,0) BMS: 74/652 (11,3) TVR 30 T DES: 0 BMS: 2/652 (0,3) 9 M DES: 31/662 (4,7) BMS: 78/652 (12,0) TLR 9 M p<0,001 TVR 1 M n. s. TVR 9 M p<0,001	9 M TLR DES: 4/662 (0,6) BMS: 20/652 (3,1) p<0,001 TVR DES: 7/662 (1,1) BMS: 22/652 (3,4) p<0,005	9 M TLR DES: 16/662 (2,4) BMS: 57/652 (8,7) p<0,001 TVR DES: 24/662 (3,6) BMS: 59/652 (9,0) p<0,001	MACE 1 M DES: 19/652 (2,9) BMS: 16/652 (2,5) 9 M DES: 56/662 (8,5) BMS: 98/652 (15,0) 1 M n. s. 9 M p< 0.001	9 M 1-MACE: DES: 91,5 BMS: 85,0	9 M 100,0 1Jahr 96,8 2Jahre 94,2

Fortsetzung Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb. n (%)	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
							TVF 1 M DES: 17/662 (2,6) BMS: 16/652 (2,5) 9 M DES: 50/662 (7,6) BMS: 94/652 (14,4)		
Taxus IV	30 T	30 T	1 J	1 J	1 J	1 J	1 J		
Ellis 2004	DES: 2/662 (0,3)	DES: 2/662	DES: 22/639 (3,5)	TLR	DES:	DES:	MACE		
ACC-Kongress	BMS: 3/652 (0,5)	BMS: 4/652	BMS: 30/633 (4,7)	DES: 28/639 (4,4)	5/639 (0,8)	24/639 (3,7)	DES:		
Stone TCT 2003	1 J	1 J	2 J	BMS: 96/633 (15,1)	BMS:	BMS:	69/639 (10,8)		
Stone 2004	DES: 9/639 (1,4)	DES: 4/639 (0,6)	DES: 29/625 (4,6)	TVR	23/633 (3,7)	77/633 (12,2)	BMS:		
Journalartikel	BMS: 8/633 (1,3)	BMS: 5/633	BMS: 33/613 (5,4)	DES: 45/639 (7,1)			127/633 (20,0)		
Stone TCT 2004	2 J	(0,8)	ns.	BMS: 108/633 (17,1)			TVF		
	DES: 11/625 (1,8)	2 J		TVR (nonTLR)			DES:		
	BMS: 13/613 (2,2)	DES:		DES: 18/639 (2,9)			64/639 (10,0)		
	ns	7/625 (1,1)		BMS: 20/633 (3,2)			BMS:		
		BMS:		2 J			123/633 (19,4)		
		5/613 (0,8)		TLR			p<0,001		
		ns		DES: 35/625 (5,6)			2 J		
				BMS: 107/613 (17,6)			MACE		
				TVR			DES: 92/625		
				DES: 66/625 (10,6)			(14,7)		
				BMS: 129/613 (21,1)			BMS: 156/613		
				p< 0,0001			(24,9)		
							TVF		
							DES:		
							88/625 (14,0)		
							BMS: 147/613		
							(24,0)		
							p<0,0001		

Fortsetzung Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb.	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
ASPECT Park 2003 Journalartikel	1 M D 1,3: 1/58 (1,7) D3,1: 0/59 BMS: 0/59 6 M D 1,3: 1/58 (1,7) D3,1: 0 BMS: 0	1 M D 1,3: 1/58 (1,7) D3,1: 3/59 (5,1) BMS: 0 6 M D 1,3: 1/58 (1,7) D3,1: 0/2 (3,4) BMS: 0/1 (1,7) D3,1: 3/59 (5,1) BMS: 0	1M D 1,3: 0/1 (1,7) D3,1: 0/2 (3,4) BMS: 0/1 (1,7) 6 M D 1,3: 0/1 (1,7) D3,1: 0/2 (3,4) BMS: 0/1 (1,7)	6 M TLR D 1,3: 2/58 (3,4) D3,1: 2/59 (3,4) BMS: 2/59 (3,4)	6 M D 1,3: 0 D 3,1: 0 BMS: 0	6 M TLR D 1,3: 2/58 (3,4) D3,1: 2/59 (3,4) BMS: 2/59 (3,4)		ohne CABG, TLR, MI Thromb, Tod D 1,3: 93 D3,1: 90 BMS: 95	6 M 100
ELUTES Gershlick 2004 Journalartikel	1 M D2,7: 1/37 (2,7) D1,4: 0 D0,7: 0 D0,2: 0 BMS: 0 6 M u 1 J wie 1M n. s.	1 M D2,7: 1/37 (2,7) D1,4: 0 D0,7: 0 D0,2: 0 BMS: 1/38 (2,6) 6M u 1J wie 1 M n. s.	1 M D2,7: 0/1 (2,7) D1,4: 0 D0,7: 0 D0,2: 0 BMS: 0 6 M D2,7: 0/1 (2,7) D1,4: 0 D0,7: 0/1 (2,6) D0,2: 0 BMS: 0 1 J wie 6 M n. s.	6 M TLR D2,7: 1/37 (2,7) D1,4: 3/39 (7,7) D0,7: 0 D0,2: 1/37 (2,7) BMS: 4/38 (10,5) 1 J D2,7: 2/37 (5,4) D1,4: 4/39 (10,3) D0,7: 2/39 (5,1) D0,2: 2/37 (5,4) BMS: 6/38 (15,8) n. s.	1 J D2,7: 0 D1,4: 0 D0,7: 1/39 (2,6) D0,2: 0 BMS: 1/38 (2,6)	1 J D2,7: 2/37 (5,4) D1,4: 4/39 (10,3) D0,7: 1/39 (2,6) D0,2: 2/37 (5,4) BMS: 5/38 (13,2)	1 J D2,7: 5/37 D1,4: 4/39 D0,7: 3/39 (D0,2: 2/37 BMS: 7/38 ns	1 J ohne Tod, MI, SAT, TLR D2,7: 86 D1,4: 90 D0,7: 92 D0,2: 95 BMS: 82	1 J 100

Fortsetzung Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	Mortalität n (%)	Stent Thromb. n (%)	QWMI / NQWMI n (%)	Revaskularisation n (%)	CABG n (%)	PCI	MACE bzw. TVF %	ereignisfreies Überleben %	Follow-up % klinisch
DELIVER I	1 M	1 M	1 M	TLR klin. induziert	TLR klin.	TLR klin.	MACE	1-MACE klin.	9 M 98,8
O'Neill ACC2003	a. U.	DES: 1/522	DES: 1/3 von 517	6 M	6 M	6 M	6 M	6 M	1 J 98,8
Knopf TCT2003	DES: 1/517	BMS: 1/519	BMS: 0/1 von 512	DES:13/517 (2,5)	DES:	DES: 10/517	DES:	DES: 96,5	
Lansky 2004	BMS: 1/512	6 M	6 M	BMS:19/512 (3,7)	3/517 (0,6)	(1,9)	18/517 (3,5)	BMS: 95,5	
Journalartikel	6 M	DES	DES: 1/3 (0,8)	9 M	6/512 (1,2)	BMS: K. A.	BMS:	9 M	
	nur Herztod	2/522	BMS: 1/2 (0,6)	DES: 27/517 (5,2)	9 M	9 M	23/512 (4,5)	1-MACE	
	DES: 1/517 (0,2)	(0,4)	n. s.	BMS: 35/512 (6,8)	DES:	DES:24/517	n.s.	DES: 89,7	
	BMS: 1/512 (0,2)	BMS:	9 M	1 J	3/517(0,6)	(4,6)	9 M	klin. 93,4	
	9 M	2/519 (0,4)	DES: 2/4 (1,2)*	DES:31/517 (6,0)	BMS k. A.	BMS:35/512	DES:	BMS: 86,7	
	a. U.		BMS: 1/4 (1,0)	BMS: 39/512 (7,6)	alle TLR	(6,8)	53/517	klin. 91,4	
	DES: 5/517 (1,0)	9 M und 1 J wie	n. s.	alle TLR	DES: 6/517	1 J	(10,3)	1-TVF	
	BMS: 6/512 (1,2)	6 M		9 M	(1,2)	DES: 28/517	klin. 34/517	DES:	
	nur Herztod	n. s.	1 J	DES: 42/517 (8,1)	BMS: k. A.	(5,4)	(6,6)	88,1	
	DES: 1/517 (0,2)		DES: 2/5 (1,4)	BMS: 58/512 (11,3)	TVR (non-TLR)	BMS: 35/512	BMS:	klin. =MACE	
	BMS: 4/512 (0,8)		BMS: 1/4 (1,0)	9 M	klin	(6,8)	68/512 (13,3)	BMS:	
	1 J wie 9 M		n. s.	TVR (non-TLR) alle	DES: 0	9 M	klin.	85,5	
				DES: 8/517 (1,6)	BMS: 2/512	TLR alle	44/512 (8,6)	klin. =MACE	
				BMS: 7/512 (1,4)	(0,4) n. s.	DES: 36/517	TVF	1 J	
				1 J	1 J	(7,0)	DES:	1-MACE klin.	
	n. s.			klin. Induziert	TLR klin.	BMS: 52/512	62/517 (11,9)	DES: 92,5	
				DES: 0	DES: 3/517	(10,2)	TVF klin.	BMS:	
				BMS: 0	(0,6)	TVR (non-	=MACE	90,6	
				n. s.	4/512 (0,8)	TLR) alle	BMS:		
					TVR (non-TLR)	DES:	75/512		
					DES: 0	8/512 (1,6)	(14,5)		
					BMS: 0	BMS: 5/512	TVF klin.		
					n. s.	(1,0)	=MACE		
						TVR(non-	n. s.		
						TLR) klin.	1 J		
						DES: 0	MACE klin		
						BMS: 0	DES:		
						n. s.	39/517 (7,5)		
						1 J	BMS:		
						TVR (non-	48/512 (9,4)		
						TLR) klin	TVF klin.=		
						DES: 0	MACE		
						BMS: 0	n. s.		
						n. s.			

*bei unterschiedlichen Angaben in verschiedenen Präsentationen, Daten der zeitlich letzten Präsentation verwendet

Tabelle 27: Angiografische Parameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	BRR n (%)	Late loss in mm	Follow-up angiografisch %
RAVEL Morice 2002	DES=106 BMS=105 instent k. A. insegment DES: 0 BMS:31 (26,6) p<0,001 wie oben	instent DES: -0,01±0,33 BMS: 0,80±0,53 p<0,001	6 Monate 88,7 wie oben
RAVEL Morice 2003 TCT-Kongress Morice 2004 ACC-Kongress NICE-HTA 2003 SIRIUS Moses 2003 Holmes 2004	DES: n=350 BMS: n=353 instent p<0,001 DES:11 (3,2) BMS: 125 (35,4) insegment p<0,001 DES: 31 (8,9) BMS:128 (36,3)	instent p<0,001 DES: 0,17±0,45 BMS: 1,00±0,70 insegment p<0,001 DES: 0,24±0,47 BMS: 0,81±0,67	8 Monate 66,5 (= 85% der Spezifizierten)
C-SIRIUS Schampaert 2003 Journalartikel	DES: n=44 BMS: n=44 instent : p<0,001 DES: 0 BMS: 20 (45,5) insegment: p<0,001 DES: 1 (2,3) BMS: 23 (52,3)	instent: p<0,001 DES: 0,12±0,37 BMS: 1,02±0,69 insegment: p<0,001 DES: 0,12±0,35 BMS: 0,79±0,74	8 Monate 88,0
E-SIRIUS Schofer 2003 Journalartikel	DES: n=152 BMS: n=156 instent : p< 0,0001 DES: 6 (5,9) BMS: 65 (41,7) insegment: p<0,0001 DES: 9 (5,9) BMS: 66 (42,3)	instent: p<0,0001 DES: 0,20±0,38 BMS: 1,05±0,61 insegment: p<0,0001 DES: 0,19±0,38 BMS: 0,80±0,57	8 Monate 88,0
TAXUS I Grube 2003	DES: 29 BMS: 25 insegment p= ns DES: 0 BMS:3 (10,3) k. A.	insegment p<0,009 DES: 0,36±0,48 BMS: 0,71±0,47 DES: 0,25±0,31 BMS: k. A.	6 Monate 98,4 2 Jahre 67,8
TAXUS I Grube 2004 ACC-Kongress TAXUS II SR Colombo 2003 Journalartikel	DES: n=128 ² BMS: n=134 instent p=0,0001 DES: 3 (2,3) BMS: 24 (17,9) insegment p=0,0004 DES: 7 (5,5) BMS:27 (20,1)	instent p<0,0001 DES: 0,31±0,38 BMS: 0,79±0,45 prox 5mm p=0,77 DES: 0,17±0,37 BMS: 0,38±0,40 dist 5mm p=0,85 DES: 0,05±0,34 BMS: 0,23±0,40	6 Monate 98

² Unklar wie viel Patienten genau im angiographischen FU waren, da nur Prozentzahlen angegeben, Annahme 98% FU je bei DES und BMS und Übereinstimmung mit prozentualen Angaben

Fortsetzung Tabelle 27: Angiografische Parameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT

Studie	BRR n (%)	Late loss in mm	Follow-up %
TAXUS II SR Colombo TCT 2004		Subgruppe DES: n=54 BMS komb.: n= 104 6 M p<0,0001 instent DES: 0,26±0,31 BMS: 0,70±0,38 2 J p<0,0001 DES: 0,27±0,49 BMS: 0,54±0,36	6 Monate 98,0 2 Jahre 40,0
TAXUS II MR Colombo 2003 Journalartikel	DES: n=124 BMS: n=129 instent DES: 6 (4,7) BMS: 26 (20,2) insegment DES: 11 (8,6) BMS: 31 (23,8)	instent p<0,0001 DES: 0,30±0,39 BMS: 0,77±0,50 prox 5mm p=0,10 DES: 0,21±0,40 BMS: 0,36±0,44 dist 5mm p=0,22 DES: 0,08±0,34 BMS: 0,27±0,48	6 Monate 96
TAXUS II MR Colombo TCT 2004		Subgruppe DES: n=49 BMS komb.: n=104 6 M p<0,0001 instent DES: 0,26±0,319 BMS: 0,70±0,38 2 J p<0,0001 DES: 0,25±0,38 BMS: 0,54±0,36	2 Jahre 40,0
Taxus IV Stone 2003 Journalartikel	DES: n=292 BMS: n=267 instent p<0,001 DES: 16 (5,5) BMS: 65 (24,4) insegment p<0,001 DES: 23 (7,9) BMS: 71/267 (26,6)	instent p<0,001 DES: 0,39±0,50 BMS: 0,92±0,58 insegment p<0,001 DES: 0,23±0,44 BMS: 0,61±0,57	9 Monate 43 der Gesamt- population entspricht 76,4 der dafür vorgesehenen Pat
ASPECT Park 2003 Journalartikel	D1,3 6/50 (12,0) D3,1 2/50 (4,0) BMS 15/55 (27,0) D3,1 vs BMS p=0,001	D1,3: 0,57±0,71 D3,1: 0,29±0,72 BMS: 1,04±0,83 D3,1 vs BMS p=0,001	6 Monate 88
ELUTES Gershlick 2004 Journalartikel	D2,7: 1/31 (3,2) D1,4: 5/37 (13,5) D0,7: 5/35 (14,3) D0,2: 7/34 (20,6) BMS: 7/34 (20,6) D2,7 vs BMS p=0,006	D2,7: 0,11±0,50 D1,4: 0,47±0,72 D0,7: 0,47±0,64 D0,2: 0,71±0,69 BMS: 0,73±0,73 D2,7 vs BMS p=0,002	6 Monate 90
DELIVER I O'Neill ACC2003 Knopf TCT2003 Lansky 2004 Journalartikel	DES n=228 BMS n=214 instent DES: 34 (14,9) BMS: 44 (20,6) p=0,076 insegment DES: 38 (16,7) BMS: 48 (22,4) p=0,08	instent DES: 0,81±0,60 BMS: 0,98±0,57 p=0,0025 insegment DES: 0,43±0,57 BMS: 0,56±0,59 p=0,01 Wechselwirkung GP- Antagonisten. DES	8 Monate 85 von Subpop

Tabelle 28: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen

Studie und Subgruppe	Subgruppe	Mortalität	Stent T.	QWMI / NQWMI	Revaskularisation	CABG	PCI	MACE	1-MACE	BRR	Late loss	Follow-up
RAVEL	DM	1 J	1 J	1 J	1 J	1 J	1 J	1 J	DES: 89,5 BMS: 52,0	6 M	6 M	1 J klin
Diabetiker	DES: 19	DES:	DES: 0	DES: 0/1 (5,3)	TLR	DES: 0	DES: 0	DES: 2/19		instent	instent	100
Abizaid 2004	BMS: 25	1/19 (5,3)	BMS: 0	BMS: 0/2 (8,0)	DES: 0	BMS: 1/25	BMS: 8/25	(10,5)		DES: 0	0,07±0,20	6 M angio
Journalartikel		kein Herztod BMS: 1/25 (4,0) n. s.		n. s.	BMS: 9/25 (36,0)	(4,0)	(32,0)	BMS: 12/25 (48,0) p=0,007		BMS: 10/25 (42,0) p<0,001	0,82±0,53	100
Nondiabetiker	DES: 101											
keine Angaben	BMS: 93											
SIRIUS	DM	k. A.	30 T	k. A.	9 M	k. A.	k. A.	inhospital		Subgruppe	Subgruppe	9 M klin
Diabetiker	DES: 131		DES: (0,8)		TLR			DES: (1,5)		DES: 85		100
Moussa 2004	BMS: 148		BMS: 0		DES: (6,9)			BMS: (1,4)		BMS: 101		8 M angio
Holmes 2004			9 M		BMS: (22,3)			ns		8 M	8 M	66
			DES: 0		TVR			9 M		instent	instent	
			BMS (0,7)		DES: (9,9)			DES: (9,2)		DES: (8,3)	0,29±0,54	
			ns		BMS: (24,3)			BMS: (25,0)		BMS: (48,5)	1,20±0,71	
					p<0,002			p<0,001		insegment	insegment	
					1 J			TVF		DES: (17,6)	0,40±0,58	
					TLR			DES: (12,2)		BMS: (50,5)	1,00±0,67	
					DES: (8,4)			BMS: (27,0)		p<0,001	p<0,001	
					BMS: (26,4)			p<0,001				
insulinabhängig	DES: 38	k. A.	k. A.		9 M	k. A.	k. A.	9 M		8 M	8 M	
	BMS: 44				TLR			DES: 15,8		instent	instent	
					DES: (13,2)			BMS: 22,7		DES: (10,5)	0,35±0,58	
					BMS: (20,5)			ns		BMS: (46,4)	1,18±0,77	
					ns					p<0,001	p<0,001	
					1 J					insegment	insegment	
					TLR					DES: (35,0)	0,59±0,68	
					DES: (6,2)					BMS: (50,0)	1,00±0,68	
					BMS: (19,4)					ns	p=0,043	
noninsulin	DES: 93	k. A.	k. A.		9 M	k. A.	k. A.	9 M		8 M	8 M	
	BMS: 104				TLR			DES: (6,5)		instent	instent	
					DES: (4,3)			BMS: (26,0)		DES: (7,7)	0,28±0,54	
					BMS: (23,1)			p<0,001		BMS: (49,3)	1,20±0,69	
					p<0,001					p<0,001	p<0,001	
										insegment	insegment	
										DES: (12,3)	0,35±0,55	
										BMS: (50,7)	0,99±0,68	
										p<0,001	p<0,001	

Fortsetzung Tabelle 28: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen

Studie und Subgruppe	Subgruppe	Mortalität	Stent T.	QWMI / NQWMI	Revaskularisation	CABG	PCI	MACE	1-MACE	BRR	Late loss	Follow-up
Nondiabetiker	DES: 402 BMS: 376				9 M TLR DES: (2,99) BMS: (14,1) TVR DES: (5,2) BMS: (16,5) p<0,001 1 J TLR DES: (3,7) BMS: (17,6) p=0,0001			inhospital DES: (2,7) BMS: (1,6) ns 9 M DES: (6,5) BMS: (16,5) p<0,001 TVF DES: (7,7) BMS: (18,6)		8 M instent DES: (1,5) BMS: (30,3) insegment DES: (6,0) BMS: (30,7) p<0,001	8 M instent 0,13±0,40 0,92±0,69 0,18±0,42 0,40±0,58 p<0,001	
SIRIUS	SIRIUS	1 J	2 J	1 J	TLR			MACE		Subgruppe	Subgruppe	
C-SIRIUS	DES:131/533	DES: 3/176	DES:1/176	DES: 5/176	1 J			1 J		DES: 125	DES: 125	
E-SIRIUS	BMS:148/525	BMS: 3/208	BMS:1/208	BMS: 11/208	DES: 14/176			DES: 19/176		BMS: 158	BMS: 158	
gepoolt	E-SIRIUS	2J		2 J	BMS: 52/208			(10,8)		instent	instent	
Schampaert TCT	DES: 33/175	DES: 4/176		DES: 5/176	p<0,001			BMS: 63/208		DES: 9/125	ca 0,25	
2004	BMS: 48/176	BMS: 3/208		BMS: 13/208	2 J			(30,3)		BMS: 80/158	ca. 1,2	
Diabetiker	C-SIRIUS				DES: 17/176			p<0,001		p<0,001	p<0,001	
	DES: 12/50				BMS: 61/208			2 J		insegment	insegment	
	BMS: 12/50				p<0,001			DES: 24/176		DES: 19/125	ca. 0,3	
	insgesamt				TVR			BMS: 69/208		BMS: 83/158	ca. 0,9	
	DES: 176/758				DES: 18/176			p<0,001		p<0,001	p<0,001	
	BMS:208/751				BMS: 61/208							
					p<0,001							
insulinabhängig										Subgruppe		
										DES: 27		
										BMS: 39		
										instent		
										DES: 4/27		
										BMS: 20/39		
										p=0,004		
										insegment		
										DES: 9/27		
										BMS: 22/39		
										p=0,082		

Fortsetzung Tabelle 28: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen

Studie und Subgruppe	Subgruppe	Mortalität	Stent T.	QWMI / NQWMI	Revaskularisation	CABG	PCI	MACE	1-MACE	BRR	Late loss	Follow-up
noninsulin										Subgruppe		
										DES: 98		
										BMS: 119		
										instent		
										DES: 5/98		
										BMS: 60/119		
										p<0,001		
										insegment		
										DES: 10/98		
										BMS: 61/119		
										p<0,001		
										6 M		
										6 M		
										DES: 0/34		
										0,31±0,35		
										BMS: 8/39		
										0,86±0,53		
										p<0,0059		
										p<0,0001		
										6 M		
										6 M		
										DES: 3/216		
										0,28±0,35		
										BMS: 41/223		
										0,76±0,46		
										p<0,0001		
										p<0,0001		
										9 M		
										instent		
										DES: 4/78		
										BMS: 18/57		
										p<0,0001		
										insegment		
										DES: 5/78		
										BMS: 20/57		
										p<0,0001		
TAXUS II	DES: 35				2 J							
kombiniert	BMS: 41				TLR							
Hermiller	n=7 excluded				DES: 1/32 (3,1)							
TCT 2004					BMS: 8/40 (20,0)							
Diabetiker					p=0,0374							
Nondiabetiker	DES: 225				2 J							
	BMS: 228				TLR							
					DES: 9/216 (4,2)							
					BMS: 32/223							
					(14,3)							
					p=0,002							
TAXUS IV	DES: 155				TLR							
Hermiller	BMS: 163				9 M							
TCT 2004					DES: 8/155							
Diabetiker					BMS: 26/163							
Stone et al.					1 J							
2004b Journalartikel					k. A.							
					2 J							
					DES: 12/150							
					BMS: 35/159							
					p=0,0008							

Fortsetzung Tabelle 28: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen

Studie und Subgruppe	Subgruppe	Mortalität	Stent T.	QWMI / NQWMI	Revaskularisation	CABG	PCI	MACE	1-MACE	BRR	Late loss	Follow-up
insulinabhängig	DES: 51 BMS: 54				TLR 9 M DES: 3/51 BMS: 7/54 p=0,32 1 J DES: (6,2) BMS: (19,4) p=0,07 2 J DES: 3/50 BMS: 9/53 p=0,12					9 M instent DES: 2/26 BMS: 8/21 p=0,028 insegment DES: 2/26 BMS: 9/21 p=0,006		
noninsulin	DES: 104 BMS: 109				TLR 9 M DES: 5/104 BMS: 19/109 p<0,0001 1 J DES: (7,9) BMS: (21,6) p=0,005 2 J DES: 9/100 BMS: 26/106 p<0,0031					9 M instent DES: 2/52 BMS: 10/36 p=0,010 insegment k. A.		
Nondiabetiker	DES: 507 BMS: 489				TLR 9 M DES: 12/507 BMS: 48/489 p<0,0001 1 J DES: (3,5) BMS: (13,2) 2 J DES: 24/495 BMS: 77/481 p<0,0001					9 M instent DES: 12/213 BMS: 47/209 p<0,0001 insegment DES: 18/213 BMS: 51/209		

DM: Diabetes Mellitus TVF: Target vessel failure

Tabelle 29: Übersicht über Ergebnisparameter verschiedener Definitionen kombinierter klinischer Ereignisse in den RCT

	Quelle	Definition
RAVEL	Morice 2002 Journalartikel	MACE: Tod durch alle Ursachen, MI (QWMI+NQWMI), CABG, TLR oder TVR
SIRIUS	Moses 2003 Journalartikel	TVF: Herztod, MI (QWMI+NQWMI), TVR Primärendpunkt MACE: Tod durch alle Ursachen, MI, (QWMI+NQWMI), TLR
C-SIRIUS	Schampaert 2003 Journalartikel	Tod durch alle Ursachen, MI (QWMI+NQWMI), TLR
E-SIRIUS	Schofer 2003 Journalartikel	Tod durch alle Ursachen, MI (QWMI+NQWMI), TLR
TAXUS I	Grube 2003 Journalartikel	Tod durch alle Ursachen, QWMI, TVR, Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen
TAXUS II	Colombo 2003 Journalartikel	Herztod, MI (QWMI+NQWMI), TVR
TAXUS IV	Stone 2003 Journalartikel	TVF: Herztod, MI (QWMI+NQWMI), TVR MACE: Tod durch alle Ursachen, MI (QWMI+NQWMI), TVR
ASPECT	Park 2003 Journalartikel	Tod durch alle Ursachen, Stentthrombose, TLR, MI wegen TLR
ELUTES	Gershlick 2004 Journalartikel	Tod durch alle Ursachen, subakute Stentthrombose, MI (QWMI +NQWMI), TLR
DELIVER I	Lansky 2004 Journalartikel	Tod durch alle Ursachen, MI (QWMI+NQWMI), TLR

MACE= kombinierte klinische Ereignisse MI= Myokardinfarkt QWMI= Myokardinfarkt mit Q-Zacken
NQWMI= Myokardinfarkt ohne Q-Zacken, CABG= Bypasschirurgie TLR= Zielläsionsrevaskularisation TVR= Zielgefäßläsion

3.4. Beschreibung der identifizierten RCT zum Vergleich DES gegenüber Bypasschirurgie

Zur Zeit stehen noch keine Ergebnisse zu randomisierten Studien, die die Wirksamkeit von DES gegenüber CABG bei Mehrgefäßerkrankung vergleichen, zur Verfügung. Hier wird das Studiendesign dreier geplanter oder bereits laufender RCT (CARDia, FREEDOM und SYNTAX) beschrieben.

Tabelle 30: Randomisierte Studien zum Vergleich DES vs. CABG

Akronym	Quelle
CARDia	Kapur A, Malik IS, Bagger JP, Anderson JR, Kooner JS, Thomas M, et al. The coronary artery revascularisation in diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. American Heart Journal 2005;149(1):13-19.
FREEDOM	Kongresspräsentation Dangas bzw. Farkouh TCT 2004
SYNTAX	Synopsis des Studienprotokolls erstellt durch die leitenden Forscher

CARDia

Studienziele: Es soll die Hypothese untersucht werden, ob eine optimale PCI als Revascularisationsstrategie bei Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankung oder komplexer Eingefäßerkrankung der modernen CABG hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Ereignisse nicht unterlegen ist.

Studienhypothesen: Die (abzulehnende) Nullhypothese lautet: Der Anteil der Patienten mit den primären Endpunkten im PCI-Arm ist größer oder gleich 1,3-mal dem Anteil der Patienten im CABG-Arm.

Wenn der PCI-Arm sich gegenüber dem CABG-Arm als nicht unterlegen erweist, wird die zweite Hypothese der Überlegenheit getestet. Die (abzulehnende) Nullhypothese lautet: Die Odds ratio von Behandlung mit PCI gegenüber Behandlung mit CABG ist gleich 1.

Studiendesign: Randomisierte prospektive Multizenterstudie (21 Studienzentren in Großbritannien) von PCI vs. CABG mit vordefinierten Endpunkten nach 30 Tagen, 1-, 2- und 5-Jahres-Follow-up. Die Primäranalyse wird nach dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt.

Zielgrößen: Primäre Zielgröße ist die kombinierte Ereignisrate aus Tod (alle Ursachen), nichttödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall. Hauptsächliche sekundäre Zielgröße ist

die Anzahl erneuter Revaskularisierungen nach einem Jahr. Weitere sekundäre Zielgrößen sind: die primäre Zielgröße nach 30 Tagen, sechs Monaten, zwei Jahren und fünf Jahren. Das Auftreten der einzelnen Komponenten des primären Endpunktes Tod, MI und TVR im Vergleich CABG und DES, ACS-Episoden und Non-Q-Wellen-Myokardinfarkte, neue oder verschlimmerte Herzinsuffizienz, neue Fälle permanenter Dialyse, schwere Blutungskomplikationen innerhalb von 30 Tagen, Veränderungen der linksventrikulären Funktion (EF), neurologische Abnormalitäten. Subanalysen im CABG-Arm: Vergleich von Patienten mit vollständiger und unvollständiger Revaskularisierung und von On-pump und Off-pump-Verfahren.

Ökonomische Evaluation: Messung von Ressourcenverbrauch, verlorenen Arbeitstagen und Lebensqualität. Potenziell sind drei Evaluationstypen vorgesehen: Kosten-Minimierungsanalyse, Kosten-Effektivitäts-Analyse und Kosten-Nutzwert-Analyse.

Definition der Zielgrößen: Myokardinfarkt unterschiedliche Kriterien bis zu 7 Tagen und nach 7 Tagen nach Revaskularisierung. Während der ersten 7 Tage: Entwicklung neuer abnormaler Q-Wellen, Enzymveränderungen Anstieg der Kreatinkinase > Verdreifachung der oberen Grenze des Normalwertes und Erhöhung des CK-MB/CK-Quotienten auf 10%. Nach 7 Tagen wenn mindestens zwei der WHO-Kriterien erfüllt sind: Brustschmerzen länger als 20 Minuten, Entwicklung neuer Q-Wellen, Enzymveränderungen Verdoppelung der oberen Grenze des Normalwertes der Kreatinkinase und Erhöhung der CK-MB mit anschließendem Abfallen. Zerebrovaskuläres Ereignis: Ein neues fokales neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden anhält, mit angenommener vaskulärer Ätiologie und einem bildgebenden Verfahren gemessen wird und das keinen Hinweis für eine andere Ätiologie gibt.

Verblindung: Bewertung des Myokardinfarktes wird durch ein unabhängiges klinisches Ereignis-Komitee durchgeführt, das bezüglich der Intervention verblindet ist.

Stichprobengröße: Das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Ereignissen wird in der PCI-Gruppe auf 9% geschätzt, für die CABG-Gruppe auf 12,5%. Bei einer Stichprobengröße von 300 Patienten pro Arm ergibt sich eine statistische Power von 80% bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 5%.

Ein- und Ausschlusskriterien: Alle Patienten mit Diabetes, bei denen eine Revaskularisation erforderlich ist und die Mehrgefäßerkrankung ≥ 2 Gefäße oder Eingefäßerkrankung haben, bei denen die Eignung für PCI nicht klar ist (z. B. Bifurkation, proximale LAD) und wenn ein Kardiologe und ein Gefäßchirurg den Patienten gleichermaßen für eine Re-

vaskularisation mit CABG oder PCI für geeignet halten. Ausschlusskriterien: Ejektionsfraktion $<20\%$, über 80 Jahre oder unter 18 Jahre alt, frühere Revaskularisierungen, Serumkreatinin $>250\mu\text{mol/L}$ oder renale Dialyse in den letzten 30 Tagen, Q-Welleninfarkt in den letzten 30 Tagen, Blutungsneigung, Herzklappenerkrankung, die Operation innerhalb der nächsten fünf Jahre erforderlich macht und Stenose des linken Hauptstamms $\geq 50\%$.

Randomisierung: Bei Erfüllung der Einschlusskriterien (zum Zeitpunkt der Angiografie), elektronische Zuweisung entsprechend einer anerkannten Zufallszahlen-Methode. Berücksichtigt werden die Störfaktoren Zentrum, Geschlecht, Dringlichkeit der Revaskularisierung und Anzahl erkrankter Gefäße. Innerhalb von 6 Wochen nach Randomisierung soll die Intervention stattfinden.

Intervention: Im PCI-Arm: Optimale Strategie ist definiert als Verwendung von Glycoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren zum Zeitpunkt der Prozedur, eine hohe Rate von Stenting in Verbindung mit Clopidogrel und Aspirin. Abciximab wird entsprechend des EPISTENT-Protokolls verwendet. Nach Veröffentlichung der Leitlinien von NICE im Oktober 2003 wurden im PCI-Arm nur noch DES (Sirolimus) eingesetzt. Im CABG-Arm: Arterielle Revaskularisierung mit mindestens einem arteriellen Bypassgefäß sollte mit LIMA für die anterioren Gefäße durchgeführt werden. Der Gebrauch von weiteren arteriellen oder Vena saphena-Bypässen steht im Belieben des Operateurs. Der Gebrauch anderer Gefäße als der etablierten (LIMA oder radiale Arterie oder Vena saphena) als Bypassgefäß muss vermerkt werden. Off-pump-Bypasschirurgie ist erlaubt. Das Überwechseln von randomisierten Patienten in die jeweils andere Gruppe soll vermieden werden, wenn nicht spezielle klinische Gründe dies erforderlich machen. Erneute Revaskularisationen sollen in beiden Armen mit PCI durchgeführt werden.

Register: Patienten, die die angiografischen Einschlusskriterien erfüllen, aber für die Randomisierung nicht geeignet sind, weil sie entweder weitere Einschlusskriterien nicht erfüllen oder der Randomisierung nicht zustimmen, werden in ein Register aufgenommen. Die Mortalität wird hier fünf Jahre lang erhoben.

Finanzierung: öffentlich (?)

Status: Die Patientenrekrutierung war von Januar 2002 bis Januar 2004 geplant.

FREEDOM

Studienziele: Ziel ist es, zu bewerten, ob PCI mit DES bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes (Typ 1 und Typ 2) und angiografisch bestätigter Mehrgefäßerkrankung ge-

nauso effektiv ist wie CABG bzw. bei den Endpunkten Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall überlegen ist.

Studienhypothesen: nicht spezifiziert

Studiendesign: Randomisierte prospektive Multizenterstudie (mindestens 120 Zentren in USA, 30 in Europa, Südamerika und Australien) von PCI mit DES gegenüber CABG (Off-pump oder on-pump) mit vordefinierten Studienendpunkten nach ein, zwei und drei Jahren.

Zielgrößen: Primäre Zielgröße: Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall nach 3 Jahren. Sekundär: MACCE nach einem Jahr, Überleben nach einem, zwei, drei Jahren, MACCE nach 30 Tagen, Morbidität nach 48 Stunden und 30 Tagen. Neurokognitive Funktion vor Intervention und nach ein, zwei, drei Jahren. Kosten-Effektivität nach ein, zwei, drei Jahren. Marker (inflammatorische, Hämostase, genetisch) nach einem, zwei, drei Jahren.

Definition der Zielgrößen: Myokardinfarkt: ST-Hebung, CK > zweifache Obergrenze des Normalwerts und/oder abnormale CK-MB-Konzentrationen oder/und erhöhte Troponinkonzentrationen

Stichprobengröße: 2400 Patienten zur Randomisierung, 2000 Patienten für Register

Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mit angiografisch bestätigter Mehrgefäßerkrankung, die sowohl für PCI als auch CABG geeignet sind und kritische Läsionen < 70% DS in mindestens zwei Hauptgefäßen (major epicardial vessels) und in mindestens zwei getrennten Koronarienarealen (LAD, LCX, RCA) aufweisen. Die Indikation für eine Revaskularisierung muss entweder auf Anginasymptomen oder einem objektiven Ischämienachweis basieren. Ausschluss bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III oder IV), gleichzeitiger Operation, früherer CABG oder früherer PCI mit Stentimplantation innerhalb der letzten sechs Monate, zwei oder mehr chronischen Totalverschlüssen (CTO) in koronaren Hauptarealen, akuter STEMI (Q-Wellen) innerhalb von 72 Stunden vor der Rekrutierung, enzymatisch gemessener MI (siehe Definitionen), früherer Schlaganfall innerhalb der letzten sechs Monate oder vorher, wenn signifikante bleibende neurologische Beteiligung stattfand.

Einschlusskriterien für Register: In das CABG-Register werden Patienten eingeschlossen, die bei der Selektion für die Randomisierung als für PCI ungeeignet eingeschätzt werden, in das PCI-Register werden entsprechend Patienten eingeschlossen, die als ungeeignet für CABG beurteilt wurden.

Intervention: PCI-Arm: Mehrgefäßstenting mit Taxus™- oder Cypher™-Stents, Abciximab (GP IIb/IIIa-Inhibitor) bei allen Patienten, Aspirin und Clopidogrel für ein Jahr CABG-Arm: CABG mit oder ohne kardiopulmonalem Bypass je nach Entscheidung des Operateurs. Verwendung von LIMA für LAD wird für alle Patienten empfohlen, orale Therapie von Aspirin und Clopidogrel ein Jahr lang. Management des Diabetes: Ziel Hämoglobin A1c < 7%, Ziel LDL < 100 mg/dL und Ziel Blutdruck < 130/80 mmHg.

Präspezifizierte Subgruppenanalyse: Geschlecht, LVEF, Status bzgl. Niereninsuffizienz, konventionelle CABG gegenüber Off-pump-CABG

Finanzierung: National Heart Lung Blood Institute (öffentlich)

Status: Beginn der Patientenrekrutierung im April 2005, geplante Dauer bis 2010

SYNTAX

Studienziel: Primäres Ziel der randomisierten Kohorte der Studie ist es, die kombinierte Ereignisrate (MACCE) nach 12 Monaten zwischen Patienten mit de-novo-Dreigefäßkrankung oder mit Erkrankung des linken Hauptstammes, isoliert oder mit Ein-, Zwei- oder Dreigefäßkrankung, die mit dem Taxus™-Express²-Paclitaxel-freisetzenden-SR-Stent oder mit CABG mit gegenwärtigem Versorgungsstandard behandelt wurden, zu vergleichen.

Studienhypothesen: PCI mit dem Taxus™-Stent ist bei den Ergebnissen nach einem Jahr der Behandlung mit CABG bei Patienten mit de-novo-Dreigefäßkrankung oder des linken Hauptstammes in Verbindung mit Ein- Zwei- Dreigefäßkrankung (LAD, LCX, RCA-Areale) nicht unterlegen. Die (abzulehnende) Nullhypothese lautet: Die Differenz zwischen den MACCE-Raten im PCI-Arm mit Taxus™ und im CABG-Arm nach einem Jahr sind größer oder gleich dem Noninferioritätsbereich (=5%). Die Alternativhypothese lautet, dass der Unterschied kleiner als der Noninferioritätsbereich ist. Die Alternative wird einseitig getestet. Wenn die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Differenz der MACCE-Raten nach einem Jahr kleiner dem Noninferioritätsbereich ist (5%), wird die Behandlung mit PCI mit dem Taxus™-Stent als der CABG nicht unterlegen betrachtet.

Studiendesign: Prospektive multinationale Multizenterstudie (60-70 Zentren in Europa, 15-20 in den USA) mit randomisierter Studie und zwei eingebetteten Registern. Alle konsekutiven, eligiblen Patienten mit de-novo-Dreigefäßkrankung oder Erkrankung des linken Hauptstammes, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, werden entweder in die randomisierte Studie, ein PCI-Register oder ein CABG-Register eingeschlossen. Der Ein-

schluss in die randomisierte Studie erfolgt, wenn vergleichbare Revaskularisation sowohl mit CABG als auch mit PCI mit Taxus™ möglich ist. Einschluss ins PCI-Register erfolgt, wenn die Patienten als nicht für CABG geeignet, beurteilt werden, ins CABG-Register, wenn die Patienten als nicht für PCI geeignet, beurteilt werden.

Zielgrößen: Primäre Zielgröße ist die MACCE-Rate nach 12 Monaten definiert als kombinierte Ereignisrate aus Gesamtmortalität, zerebrovaskulärem Ereignis (Schlaganfall), dokumentiertem Myokardinfarkt, erneuten Revaskularisationen. Sekundäre Endpunkte sind MACCE nach einem Monat, sechs Monaten, drei und fünf Jahren. Die Raten der individuellen Komponenten zu den oben genannten Zeitpunkten, Lebensqualitätsmessungen zu den oben genannten Zeitpunkten, Kosten und Kosten-Effektivität nach einem, drei und fünf Jahren. Die Charakteristika der Studienpopulationen einschließlich Komorbidität und Läsionskomplexität in der randomisierten Studie und den beiden Registern.

Definition der Zielgrößen: nicht näher spezifiziert

Verblindung: nicht angegeben

Stichprobengröße: Es sollen 1500 Patienten in das RCT eingeschlossen werden (750 PCI, 750 CABG) und 2800 in die Register (2750 CABG, 50 PCI). Eine Zufallsstichprobe von 750 Patienten aus dem CABG-Register und alle 50 Patienten des PCI-Registers sollen fünf Jahre lang nachverfolgt werden. Annahmen zu Effektgrößen: 12% MACCE bei Taxus™, 12% MACCE bei CABG, Verlust beim Follow-up 3,5%, Nichtinferioritätsbereich=5%, einseitiges Signifikanzniveau α -Niveau von 5%, Power 90%.

Ein- und Ausschlusskriterien: Die Patienten mit de-novo-Läsionen mit mindestens 50% Stenose und myokardialer Ischämie (stabile, instabile Angina, stumme Ischämie) und Dreigefäßerkrankung oder Erkrankung des linken Hauptstammes oder eines anderen vitalen Gefäßes mit oder ohne Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung (LAD-, LCX-, RCA-Areal) aufweisen. Ausgeschlossen werden Patienten mit früherer PCI oder CABG, akutem Myokardinfarkt (CK> zweimal oberer Grenzwert der Norm), mit gleichzeitiger Herzklappenerkrankung, die chirurgische Behandlung erfordert.

Randomisierung: Stratifizierung nach Vorhandensein von Hauptstammerkrankung und Diabetes mellitus

Intervention: PCI mit Taxus™-Express²-Stent oder Standard-CABG nicht näher spezifiziert.

Finanzierung: Boston Scientific Corporation

Status: Beginn der Patientenrekrutierung 03/2005

3.5. Beschreibung von Beobachtungsstudien und Registerdaten

In der Literaturrecherche wurden 15 Register zu DES identifiziert, die nicht in die Informationssynthese einbezogen werden konnten, weil die Daten noch nicht publiziert vorlagen.

Tabelle 31: Identifizierte DES-Register, die nicht berücksichtigt werden konnten

Bezeichnung	Beschreibung
Taxus	
ARRIVE	2589 konsekutive Patienten von bis zu 50 Zentren in USA, Sicherheit unter Alltagsbedingung, Entdeckung seltener Nebenwirkungen, klinischer Follow-up bis 2 Jahre, Rekrutierung Mai 2004 abgeschlossen
MILESTONE II	Internationales Register mit mehr als 100 Zentren, 3000 Patienten sollen rekrutiert werden
WISDOM	Register in 9 Ländern (23 Zentren) mit frühem Marktzugang (Tschechien, Südafrika, Mexiko, Argentinien, Brasilien, Neuseeland, Indien, Hong Kong, Singapur) Sicherheit und Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen, 12 Monate Follow-up
Cypher	
BRIDGE	Multizenter-Register (93) in Frankreich für Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko, Läsionslänge 15-30 mm, kleine Gefäße 2,5-3,0 mm und Diabetiker mit nachgewiesener Ischämie, Follow-up nach Cypher-Implantation bis zu 1 Jahr. Geplant ist die Aufnahme von 1000 Patienten.
e-Cypher	Multizenter-Register an über 300 Zentren in Europa, Lateinamerika, Naher Osten, Asien, Australien. geplante Aufnahme von 15 000 konsekutiven Patienten im Sommer 2004 erreicht. Einschlusskriterium: ≥ 1 Cypherstent erhalten. Sicherheit und Wirksamkeit von Cypher unter Alltagsbedingungen. Kontrolle der klinischen Ereignisse, 3%-Stichproben bzgl. korrekter Dateneingabe
EVASTENT	47 Zentren in Frankreich mit 2000 Patienten mit und ohne Diabetes soll Sicherheit und Kosten-Effektivität untersuchen
Lenox Hill Matrix-Register	3500 konsekutive Patienten mit Cypherstent im Lenox Hill-Krankenhaus. Historische BMS-Vergleichskohorte aus gleichem Krankenhaus
Register in Mailand	Register für komplexe Läsionen
Post Market Surveillance	ca 2000 konsekutive Patienten in 39 Zentren in USA mit ≥ 1 Cypherstent, Sicherheit und klinische Ereignisse und unerwünschte Nebenwirkungen, Monitoring ungewöhnlicher klinischer Ereignisse, die in RCT nicht auftraten, Erhebung von Prozeduren und demografischer Daten im Alltag, Follow-up von 12 Monaten
e-Cypher S. T. L. L. R.	Einfluss von Stentingstechniken soll untersucht werden. 1500 in 50 US-Zentren sollen rekrutiert werden. Indikation de novo-Läsion < 30 mm mit ≥ 1 Cypherstent, Follow-up bis 12 Monate
STENT-Group	Erhebung von Variablen zu Patienten, Läsionen, Prozeduren, die MACE beeinflussen unter US-Alltagsbedingungen. Daten von Cypher und BMS-Stents, Follow-up bis 9 Monate
SIRO-ISR	332 konsekutive Patienten mit Instent-Restenose in Klinik in Marseille. Follow-up von 2 Jahren

Fortsetzung von Tabelle 31: Identifizierte DES-Register, die nicht berücksichtigt werden konnten

Achieve Deliver II	1533 konsekutive Patienten mit erhöhtem Restenose-Risiko (2-Gefäßerkrankung, Bifurkationen, Restenosen inklusive Instant-Restenosen, CTO, lange Läsionen, Diabetiker), Multizenter (76), Follow-up bis 180 Tage, bei Teilpopulation länger
Taxus und Cypher DISCOVER	konsekutive Patienten mit PTCA, BMS und DES an mehr als 200 Kliniken in USA mit ca 15000 Patienten. Erhebung von Daten zu kardiologischer Praxis und Prozeduren, gesundheitsökonomische Daten und Lebensqualitätsdaten mit Follow-up von mindestens 12 Monaten. Beginn der Rekrutierung 1. Quartal 2004
Long DES	8 Zentren in Korea mit Cypher- und TAXUS-Stents bei langen Läsionen > 24 mm und RDV \geq 2,5 mm, Routineangiografie nach 6 Monaten

3.5.1. Studienübersicht

Insgesamt wurden 22 Publikationen und eine Kongresspräsentation in die Informationssynthese eingeschlossen, davon 21 Publikationen zu DES oder DES im Vergleich mit einer historischen BMS-Vergleichskohorte (siehe Tabelle 32). Zwei Publikationen wurden ausgeschlossen (siehe Tabelle 33). Die Publikation von Ruiz-Nodar et al. 2004 musste ausgeschlossen werden, weil sie nur in spanischer Sprache zur Verfügung stand (Beschreibung im Anhang), die Publikation von Saia et al. 2003 beschrieb eine Teilpopulation, die bei Lemos et al. 2004b vollständig dargestellt wurde.

Zusätzlich wurde eine Publikation zum Vergleich DES bei Mehrgefäßerkrankung im Vergleich zu den beiden Armen von ARTS eingeschlossen. Die Publikation beschreibt das Studiendesign. Eine Kongresspräsentation, die die Ergebnisse nach einem Follow-up von sechs Monaten beschreibt, wurde ebenfalls eingeschlossen.

Tabelle 32: In die qualitative Informationssynthese eingeschlossene Publikationen

DES oder DES vs. BMS
TAXUS III
Tanabe, K et al. 2003, Circulation, 107, 559-64
RESEARCH
Arampatzis, CA et al. 2003, Am J Cardiol, 92, 327-329
Degertekin, M et al. 2004a, Am J Cardiol, 93, 826-9
Hoye, A et al. 2004, Coronary Artery Disease, 15, 171-175
Lemos, PA et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41, 2093-2099
Lemos, PA et al. 2004a, Am J Cardiol, 93, 633-6
Lemos, PA et al. 2004b, J Am Coll Cardiol, 43, 704-8
Lemos, PA et al. 2004c, Circulation, 109, 190-195
Lemos, PA et al. 2004d, Circulation, 109, 1366-70
Saia, F et al. 2003, Am J Cardiol, 92, 200-3
DELIVER II
Hoffmann, R et al. 2004, Am J Cardiol, 93, 760-762
Radke, P et al. 2004, Eur Heart J, 25, 1-6
Deutsches Cypher™-Register
Zahn, R et al. 2004a, Z Kardiol, 93, 287-94
Zahn, R et al. 2004b, Herz, 29, 181-6
Andere Register und Studien
Colombo, A et al. 2004, Circulation, 109, 1244-9
Degertekin, M et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41, 184-9
Degertekin, M et al. 2004b, Eur Heart J, 25, 32-38
Goy, JJ et al. 2004, Catheter Cardiovasc Interv, 62, 26-29 (Register)
Jeremias, A et al. 2004, Circulation, 109, 1930-32 (Register)
Orlic, D et al. 2004, J Am Coll Cardiol, 43, 1154-60
Sousa, JE et al. 2003, Circulation, 107, 24-7
DES vs. CABG
Serruys et al. 2004, Heart, 90, 995-998
De Bruyne Kongresspräsentation zu ARTSII TCT 2004

Die Publikationen von Hoffmann et al. und Radke et al. 2004 beziehen sich auf die gleiche Studienpopulation jedoch mit und ohne Vergleichsgruppe und mit unterschiedlichem klinischen Follow-up-Zeitraum. Diese Publikationen wurden als eine Studie behandelt. Bei den Publikationen zur Instent-Restenose von Saia, Sousa, Degertekin 2003, Degertekin 2004 wurden partiell die gleichen Patientenpopulationen beschrieben. Diese Publikationen wurden getrennt dargestellt.

Einige Patientenpopulationen aus dem RESEARCH-Register wurden vermutlich mehrfach in unterschiedlicher Zusammenstellung ausgewertet. Diese Publikationen wurden getrennt dargestellt.

Tabelle 33: Aus der qualitativen Informationssynthese ausgeschlossene Publikationen

Quelle	Ausschlussgrund
Ruiz-Nodar, JM et al. 2004, Rev-Esp-Cardiol, 57, 123-9	nur in Spanisch verfügbar
Saia, F et al. 2003, Circulation, 108, 1927-29	Teildatensatz von Lemos et al. 2004b

Merkmale des Studiendesigns wurden in Tabelle 34 Merkmale zu Intervention und Begleitmedikation in Tabelle 35 zusammengefasst.

3.5.1.1. Fragestellung und Studiendesign

Bei allen 22 eingeschlossenen Publikationen handelt es sich um prospektive Beobachtungsstudien. Fragestellung war, abgesehen von der ARTS II-Studie, entweder die Sicherheit und/ oder Wirksamkeit von DES bei einem unter Alltagsbedingungen gefundenen üblichen breiten Indikationsspektrum (Goy et al. 2004, Jeremias et al. 2004, Zahn et al. 2004a,b) oder die Sicherheit und Wirksamkeit bei speziellen Indikationen, die bisher noch nicht in randomisierten klinischen Studien untersucht worden sind. Folgende Indikationen wurden untersucht: alle de-novo-Läsionen (Lemos et al. 2004c), komplexe de-novo-Läsionen (Lemos et al. 2004d), de-novo-Läsionen bei sehr kleinen Gefäßen im Vergleich zu großen Gefäßen beim gleichen Patienten (Lemos et al. 2004a), sehr lange de-novo-Läsionen (Degertekin et al. 2004a), de-novo-Läsionen mit früherer CABG (Hoye et al. 2004), Hauptstammstenosen (Arampatzis et al. 2003), de-novo-Bifurkationsläsionen (Colombo et al. 2004), akutes Koronarsyndrom und Myokardinfarkt (Lemos et al. 2003, Lemos et al. 2004b), Instent-Restenosen (Tanabe et al. 2003, Sousa et al. 2003, Hoffmann et al. 2004), de-novo-Läsionen im Vergleich zu Instent-Restenosen (Degertekin et al. 2004b), wiederholte Instent-Restenosen (Degertekin et al. 2003), Instent-Restenosen nach Brachytherapie (Saia et al. 2003), diffuse Instent-Restenosen im Vergleich zu Brachytherapie (Radke et al. 2004), Mehrgefäßstenting (Orlic et al. 2004). Fünfzehn der Publikationen stellen Studien oder Substudien aus Registern zur Überprüfung von DES unter Alltagsbedingungen dar: TAXUS III (Tanabe et al. 2003), RESEARCH-Register, (Arampatzis et al. 2003, Degertekin et al. 2004a, Hoye et al. 2004, Lemos et al. 2003, Lemos et al. 2004a, Lemos et al. 2004b, Lemos et al. 2004c, Lemos et al. 2004d, Saia et al. 2003), Deutsches Cypher™-Register (Zahn et al. 2004a,b), DELIVER II (Hoffmann et al. 2004, Radke et al. 2004) und das Register einer Schweizer Klinik (Goy et al. 2004). Fünf Studien hatten außerdem das Ziel mittels explorativer Regressionsanalysen oder multiplen univariaten Testens Prädiktoren für die Effektparameter (Stentthrombose, BRR, MACE, TVR, TLR) zu finden (Jeremias et al. 2004, Lemos et al. 2003, 2004b, c und Orlic et al. 2004).

Vierzehn Studien waren prospektive Beobachtungsstudien ohne Vergleichsgruppe, die in der Regel eine konsekutive mit DES-behandelte Patientenpopulation nachverfolgten (Tanabe et al. 2003, Arampatzis et al. 2003, Degertekin et al. 2004a, Lemos et al. 2004a, Saia et al. 2003, Hoffmann et al. 2004, Zahn et al. 2004a, b, Colombo et al. 2004, Degertekin et

al. 2003, Goy et al. 2004, Jeremias et al. 2004, Orlic et al. 2004, Sousa et al. 2003). Vier Studien hatten eine historische Vergleichsgruppe mit konsekutiven Patienten, die im entsprechenden Zeitraum unmittelbar vor der Rekrutierung der DES-Gruppe mit BMS behandelt worden waren (Hoye et al. 2004, Lemos et al. 2003, Lemos et al. 2004 b, c). Eine Studie, die die Indikation Instent-Restenose untersuchte, hatte als Vergleichsgruppe eine Auswahl von gematchten Patienten aus einem Register mit Brachytherapie-Patienten (Radke et al. 2004). Drei Studien hatten Vergleichsgruppen, die für die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht relevant waren: Vergleich von großen und kleinen Gefäßen im gleichen Patienten (Lemos et al. 2004a), Vergleich von de-novo-Läsionen mit Instent-Restenosen (Degertekin et al. 2004b) und Vergleich verschiedener Stentingtechniken bei Bifurkationsläsionen (Colombo et al. 2004). Die Mehrzahl der Studien (15) waren Single-Center-Studien, bei drei Studien waren zwei Zentren (Tanabe et al. 2003, Degertekin et al. 2004b, Sousa et al. 2003), bei einer Studie fünf Zentren (Colombo et al. 2004) involviert. In zwei Publikationen wurden Daten des Deutschen Cypher™-Registers präsentiert, an dem sich 88 bzw. 102 Zentren beteiligt hatten.

Die ARTS II-Studie ist eine nichtrandomisierte prospektive Multizenterstudie, die den CABG-Arm der ARTS I-Studie, einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen CABG und PCI mit BMS, als historische Kontrolle verwendet. Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit der PCI mit Sirolimus-freisetzenden Stents bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung gegenüber der historischen Kontrolle zu untersuchen. Um vergleichbar zu sein, müssen die Patienten in ARTS II ähnliche Charakteristika zu Beginn der Studie aufweisen wie bei ARTS I. Deshalb wurden die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien und Zielgrößen verwendet. Durch eine Pseudorandomisierung wurde ein Unterschreiten von 2,7 Läsionen pro Patient (Vorgabe aus ARTS I) vermieden.

3.5.1.2. Intervention und Kotherapie

Bei achtzehn Publikationen wurden ein oder mehrere Sirolimus-freisetzende Cypher™-Stents verwendet. Angaben zur Freisetzungskinetik wurden nur in einer Studie gemacht, in der ein Teil der Patienten mit einer sonst nicht verwendeten fast-release-Version versorgt wurde. Nur in einer Studie wurde der TAXUS NIRx™-Stent, der polymerbeschichtet Paclitaxel freisetzt, verwendet (Tanabe et al. 2003). In zwei Publikationen, die jedoch über die gleiche Patientenpopulation berichten, wurde der nicht-polymerbeschichtete Paclitaxel-freisetzende Achieve™-Stent implantiert. Genauere Angaben zu Stentingprozeduren sind nur vereinzelt zu finden, meist in den Publikationen, in denen Indikationen untersucht wurden, deren Behandlung technische Schwierigkeiten bereiten und für die ein Einfluss

der Technik auf das Auftreten von Restenosen bekannt ist oder wo aufgrund der Nichtverfügbarkeit eines Stents mit entsprechend weitem Durchmesser der Stent postdilatiert wurde (Bifurkationen, lange Läsionen, die den Einsatz mehrerer Stents erforderten, Mehrgefäßstenting, Hauptstammstenosen). Bei sechs Publikationen wurde angegeben, ob Postdilatation durchgeführt oder erlaubt war (Tanabe et al. 2003, Arampatzis et al. 2003, Hoyer et al. 2004, Lemos et al. 2004c, Degertekin et al. 2003, Sousa et al. 2003), bei fünf Publikationen wurde angegeben, dass Standardtechniken verwendet wurden und im Einzelnen der Entscheidung des Operateurs anheim gestellt waren. Eine genauere Beschreibung der angewandten Stentingtechniken fand sich bei Orlic et al. 2004 und bei Colombo et al. 2004. In zwei Publikationen war direktes Stenting empfohlen worden (Radke et al. 2004, Hoffmann et al. 2004). Bei Degertekin et al. 2004b war angegeben, dass prädilatiert wurde. In den übrigen fünf Publikationen wurden keine Angaben zur Stentingtechnik gemacht. Bei den vier Studien mit historischen Kontrollen mit BMS wurden nur in einer Publikation Angaben zu den verwendeten Stents der BMS-Gruppe gemacht (Lemos et al. 2004b).

In drei Publikationen waren weder periprozedurale Pharmakagaben noch die Dauer der postprozeduralen Begleitmedikation entnehmbar (Lemos et al. 2004a, Zahn et al. 2004a, b). Unterschiede der periprozeduralen Medikation waren v. a. in der Gabe von GP IIB/IIIA-Inhibitoren möglich. Bei den elf Studien, die Angaben dazu machten, lag die Verwendung in der Entscheidung des Arztes, bei neun dieser Studien wurde der Anteil der Patienten, die GP IIB/IIIA-Inhibitoren erhielten, auch berichtet. In 18 Studien wurde eine postprozedurale duale antithrombotische Therapie bestehend aus Aspirin und Clopidogrel oder partiell ersatzweise Ticlopidin berichtet. Aspirin wurde dosiert zwischen 75mg-325 mg/d lebenslang verordnet, der Zeitraum für die Clopidogrelmedikation, einheitlich mit 75 mg/d dosiert, lag zwischen zwei und zwölf Monaten für DES und, soweit angegeben, bei einem Monat bei BMS (siehe Tabelle 35).

Bei ARTS II wurden alle Läsionen mit dem Cypher™-Stent behandelt. Der Einsatz von GP IIB/IIIA-Inhibitoren sollte nur bei hoher Instabilität eingesetzt werden. Der Anteil der Patienten bei denen GP-IIb/IIIA-Inhibitoren verwendet wurden, lag bei 32,5%. In ARTS I waren sie nicht verwendet worden. Postoperativ wurde in ARTS II lebenslang Aspirin verordnet, Clopidogrel wurde zusätzlich für zwei Monate verschrieben, bei Diabetikern und Patienten mit chronischen Verschlüssen mindestens sechs Monate.

3.5.1.3. Ergebnisparameter und Follow-up

Elf Studien hatten angiografische Ergebnisparameter: binäre Restenose (BRR), späten Lumenverlust (LL) und Durchmesserstenose (DS). In der Regel wurden auch RVD und MLD prä- und postprozedural und beim Follow-up angegeben. Der Follow-up-Zeitraum lag zwischen vier und sieben Monaten nach der Indexprozedur. Eine Studie hatte zusätzlich einen zweiten angiografischen Follow-up nach zwölf Monaten (Sousa et al. 2003). Mit Ausnahme der Studie von Lemos et al. 2004d hatten alle Studien klinische Ergebnisparameter. Abgesehen von der Publikation von Jeremias et al. 2004, bei der Stentthrombosen bis 30 Tage nach der PCI den Endpunkt darstellten, handelte es sich um die Kombination mehrerer wichtiger klinischer Endpunkte „MACE“. Die am häufigsten verwendete Kombination bestand aus Tod, meist nicht näher spezifiziert, Myokardinfarkt und Revaskularisation des Zielgefäßes (TVR) entweder mittels erneuter PCI oder CABG. Bei Zielläsions- oder Zielgefäßrevaskularisationen wurden, teils per Definition, teils aus den angegebenen Ergebnissen entnehmbar, klinisch induzierte Revaskularisationen in die MACE einbezogen (außer Tanabe et al. 2003, hier auch angiografisch induzierte einbezogen). Teilweise wurde der Myokardinfarkt in Q-Wellen-Infarkt und Nicht-Q-Wellen-Infarkt differenziert. Am häufigsten wurde der Myokardinfarkt als Anstieg der Kreatinkinase zweifach über den oberen Normwert bei gleichzeitigem Anstieg der Kreatinkinase-MB definiert. Die Definition der MACE im Einzelnen findet sich bei den strukturierten Berichtstabellen für die einzelnen Studien im Anhang. Zum Teil wurde statt der TVR auch die Revaskularisation der Zielläsion (TLR) in die MACE-Rate einbezogen (Goy et al. 2004, Lemos et al. 2004a, Radke et al. 2004). Der Follow-up-Zeitraum für die klinischen Ergebnisparameter lag zwischen dem Zeitraum bis zur Entlassung aus der Klinik (Zahn et al. 2004 a, b) bis zu maximal zwölf Monaten (acht Studien).

Bei der ARTS II-Studie ist die primäre Zielgröße die kombinierte Ereignisrate aus Tod, Myokardinfarkt (Definition siehe Extraktionstabelle), zerebrovaskulären Ereignissen und erneuten Revaskularisationen. Als Follow-up Zeitraum sind fünf Jahre geplant. Hier stand der Follow-up nach sechs Monaten als Kongresspräsentation zur Verfügung.

Tabelle 34: Studiendesign der eingeschlossenen Non-RCT

Quelle	Ver- gleichsgruppe	kons .	Z	Rekrutierung	n P / n L	Indikation	Stent	Stentingtech- nik	Ergebnis- parameter	Follow-up
TAXUS III										
Tanabe et al. 2003	nein	k. A.	2	5-8/01	28 / 28	ISR nativ	≥1 Taxus	Post erlaubt	a: LL, DS k: MACE	a: 6 M k: 12 M
RESEARCH										
Arampatzis et al. 2003	nein	ja	1	4-10/02	31/k. A.	Hauptstammstenose	Cypher	überwiegend mit Post	k: MACE	k: 5,1 M
Degertekin et al. 2004a	nein	ja	1	4-10/02	96 / 106	dnL >36 mm lang	≥2 Cypher	STD EOP	a: LL, BRR, DS k: MACE	a: 6 M k: 12 M
Hoye et al. 2004	BMS historisch	ja	1	DES:4-10/02 BMS:11/01-4/02	DES:47/ BMS:66 /	dnL, frühere CABG	Cypher BMS	Post erlaubt	k: MACE	k: 12 M
Lemos et al. 2003	BMS historisch	ja	1	DES:4-8/02 BMS:12/01-4/02	DES:198/ BMS:301/	instabile AP, AMI	≥1 Cypher BMS	STD	k: MACE Prädiktoren	k: 30 T
Lemos et al. 2004a	vs großes Gefäß im gleichen Patienten	ja	1	4-10/02	kl: 91/112 gr: 60/109	dnL 2,25 Stent-durchmesser	Cypher 2,25mm	k. A.	a: LL, BRR, DS k: MACE	a: 6 M k: 12 M
Lemos et al. 2004b	BMS historisch	ja	1	DES:4-8/02 BMS:12/01-4/02	DES:189/ BMS:183/	STEMI	≥1 Cypher BMS	STD EOP	k: MACE Prädiktoren	k: 10 M
Lemos et al. 2004c	BMS historisch	ja	1	DES:4-10/02 BMS:11/01-4/02	DES:508/ BMS:450/	dnL, alle Indikationen	≥1 Cypher BMS	Post erlaubt	k: MACE, Prädiktoren	k: 30 T, 12 M
Lemos et al. 2004d	nein	ja	1	4-10/02	238 / 441	dnL, komplex	≥1 Cypher	STD , EOP	a: LL, BRR, DS Prädiktoren	a: 6,8 M
Saia et al. 2003	nein	k. A.	1	3/01-6/01 u. 4/02-8/02	12/	wiederholte ISR nach Brachytherapie	Cypher	STD, EOP	a: LL, BRR k: MACE	a: 4-7 M k: 8,5 M

Z=Zentren kons.=konsekutive Patienten nP= Anzahl Patienten nL= Anzahl Läsionen dnL= de-novo Läsion Standard=Standardtechniken, Post= Postdilatation Prä= Prädilatation STD= Standardtechnik EOP= Entscheidung des Operators k. A.= keine Angabe. Ein „ja“ in der Spalte konsekutive Patienten, bedeutet nur, dass dies im Studiendesign beabsichtigt war, nicht bereits dass dieses Ziel erreicht wurde (siehe Erfassungsrate im Text)
CVA=zerebrovaskuläres Ereignis, LL=late loss BRR= binäre Restenoserate DS=Durchmesserstenose MACE=kombinierte Ereignisrate

Fortsetzung Tabelle 34: Studiendesign der eingeschlossenen Non-RCT

Quelle	Ver- gleichsgruppe	kons .	Z	Rekrutierung	n P / n L	Indikation	Stent	Stentingtech- nik	Ergebnis- parameter	Follow-up
DELIVER II										
Hoffmann et al. 2004	nein	ja	1	k. A.	24/27	ISR	Achieve	direktes Sten- ting, empf.	a: LL, BRR, DS k: MACE	a: 6 M k: 9 M
Radke et al. 2004	Brachytherapie	ja	1	DES: k. A. BT: k. A.	DES: 21/ 25 BT: 25/25	ISR	Achieve	direktes Sten- ting empf.	a: LL, BRR, DS k: MACE	a: 6 M k: 12 M
Deutsches Cypher-Register Zahn et al. 2004a	nein	ja	88	4/02-3/03	1638 /	alle	Cypher	k. A.	k: Tod, MI, Not- fall PCI, Notfall- CABG, Troponin	k: inhospital
Zahn et al. 2004b	nein	ja	102	4/02-12/03	3579/	alle	Cypher	nur Angaben zu Ballondrü- cken	k: Tod, MI, Notfall PCI, Notfall- CABG, Stentthrombose	k: inhospital
Übrige Studien										
Colombo et al. 2004	nein*	k. A.	5	6/01-4/02	85 /86	Bifurkationsstenose	Cypher	T-Stenting, genaue Erläu- terung zur Technik	a: LL, BRR, DS k: MACE	a: 4-6 M k: 6 M
Degertekin et al. 2003	nein	ja	1	3/01-6/01	16/	wiederholte ISR na- tive Gefäße	1 Cypher	Post, wenn nötig	a: LL, BRR, DS k: MACE	a: 4 M k: 9 M
Degertekin et al. 2004b	dnL vs ISR, un- klar, ob parallel	k. A.	2	für 15 Pat 2-5/00	86/	ISR , dnL	1 Cypher SR, FR	Prä	a: LL; DS k: MACE	a: 4 oder 6 M k: 12 M
Goy et al. 2004	nein	ja	1	4-9/02	183 / 256	alle	Cypher	k. A.	k: MACE	k: 6 M
Jeremias et al. 2004	nein	ja	1	4-10/2003	652 / 776	alle	Cypher	k. A.	k: Stentthrombo- se	k: 30 T
Orlic et al. 2004	nein	ja	1	4/02-3/03	155 / 511	Mehrgefäßstenting	Cypher	detaillierte Er- läuterung	k: MACE Prädiktoren	k: 30 T, 6 M
Sousa et al. 2003	nein	ja	2 ?	für 15 Pat 3-6/01	25 / 28	ISR	Cypher	Prä- und Post	a: LL, BRR, DS k: MACE	a: 4 M, 12 M k: 12 M

Fortsetzung Tabelle 34: Studiendesign der eingeschlossenen Non-RCT

Quelle	Ver- gleichsgruppe	kons .	Z	Rekrutierung	n P / n L	Indikation	Stent	Stentingtech- nik	Ergebnis- parameter	Follow-up
ARTS II										
Serruys et al. 2004	ARTS I	nein	45- 50**	2003-?	607/k. A.	Mehrgefäßerkran- kung	Cypher	direktes Sten- ting erlaubt	k: Tod, MI, CVA, PCI, CABG	6 M, 1, 3, 5 Jahre
de Bruyne TCT 2004										k: 30 T, 6 M

* hinsichtlich verschiedener Stentingtechniken randomisierte Studie bei Bifurkationen ** laut Studienbeschreibung beabsichtigt

Tabelle 35: Komedikation und Validierung Ergebnisparameter

Quelle	Komedikation		Validierung Angiografie	Unterscheidung angio/klinisch-induziert bei TVR, TLR
	GPIIB/IIIA	Dauer Clopidogrel		
TAXUS III Tanabe et al. 2003	k. A.	6 M	QCA, unab- hängig	beides angegeben, in MACE auch durch angio induzierte be- rücksichtigt
RESEARCH Arampatzis et al. 2003	EOP*	6 M		1 TVR klinisch? (MICAB)
Degertekin et al. 2004a	EOP*	6 M	QCA, Ref. Lemos 2003	klinisch induziert (AP- Symptome)
Hoye et al. 2004	EOP*	DES: 3 M + BMS: ?	QCA	k. A.
Lemos et al. 2003	EOP*	DES: 3-6 M BMS: 1 M	QCA	k. A. nr, da nur 30 T FU
Lemos et al. 2004a	k. A.	k. A.	QCA	klinisch induziert (vgl BRR vs TLR)
Lemos et al. 2004b	EOP*	DES: 3-6 M BMS: 1 M	QCA	k. A.
Lemos et al. 2004c	EOP*	DES: 3-6 M BMS: 1 M	QCA	klinisch induziert (AP- Symptome, Thrombosen)
Lemos et al. 2004d	EOP*	3-6 M	QCA	nr
Saia et al. 2003	partiell gegeben	2 M +	QCA	klinisch induziert (AP)
DELIVER II Hoffmann et al. 2004	k. A.	3 M	QCA	klinisch induziert (vgl BRR, TLR)
Radke et al. 2004	k. A.	DES: 3 M BT: 12 M	QCA, unab- hängig	wie Hoffmann
Deutsches Cypher-Register Zahn et al. 2004a	k. A.	k. A.	90% keine QCA	nr
Zahn et al. 2004b	k. A.	k. A.	90% keine QCA	nr
Andere Register und Beobachtungsstudien				
Colombo et al. 2004	EOP*	3 M	QCA	Def: Symptome oder LB-Test und Stenose ≥ 50%
Degertekin et al. 2003	k. A.	2-4 M	QCA, unab- hängig	klinisch induziert (AP- Symptome)
Degertekin et al. 2004b	k. A.	ISR: 2-4 M dnL: 2 M	QCA, unab- hängig	klinisch induziert (AP- Symptome)
Goy et al. 2004	k. A.	2-12 M	QCA	klinisch induziert (AP- Symptome)
Jeremias et al. 2004	EOP	3-12 M	k. A. nr?	nr
Orlic et al. 2004	EOP*	3 M +, 6, 12 M je nach Läsion	QCA	klinisch induziert, da FU- Angiografie erst nach klin. FU
Sousa et al. 2003	k. A.	2 M	QCA, unab- hängig	nr, da keine TVR
ARTS II Serruys et al. 2004	EOP	2 M, 6+ Dia- betiker. CTO	nr	nr

*= Anteil der Patienten mit GPIIB/IIIA berichtet += oder länger BT=Brachytherapie ISR= Instent-Restenosegruppe dnL= de novo- Läsion M=Monat/e QCA= quantitative Koronarangiografie AP= Angina pectoris, nr= nicht relevant EOP= Entscheidung des Operateurs CTO=chronischer Verschluss

Die Ergebnisse der Studien werden weiter unten (3.5.3) zusammengefasst nach Indikationen dargestellt.

3.5.2. Studienqualität

3.5.2.1. Erfassungsraten und Vollständigkeit des Follow-ups

Ein Teil der Studien versuchte, alle PCI oder PCI mit speziellen Indikationen im Studienzeitraum komplett mit DES durchzuführen (alle Studien aus dem RESEARCH-Register, Goy et al. 2004, Sousa et al. 2004, Hoffmann et al. 2004, Radke et al. 2004), ein weiterer Teil versuchte, alle Prozeduren zu erfassen, die mit DES durchgeführt worden waren, unabhängig davon, wie groß deren Anteil an allen PCI in den beteiligten Einrichtungen insgesamt war (Zahn et al. 2004a,b, Jeremias et al. 2004, Orlic et al. 2004). Bei drei Studien ist nicht klar, ob Patienten mit den genannten Einschlusskriterien konsekutiv erfasst wurden. Nur in zwei Studien gab es Angaben dazu, ob auch tatsächlich alle Patienten mit den genannten Einschlusskriterien erfasst werden konnten. So geben Lemos et al. 2003 an, dass 36% aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die für DES-Implantation vorgesehen waren, überwiegend wegen Nichtverfügbarkeit der richtigen Stentgröße nicht mit einem DES versorgt werden konnten. Bei den übrigen Veröffentlichungen aus dem RESEARCH-Register wird dieses Problem aber nicht genannt, obwohl es sich überwiegend um Patienten aus dem gleichen Studienzeitraum handelt. Auch bei Goy et al. 2004 wurden alle Patienten mit zu behandelnden Gefäßen, deren Durchmesser > 3,5 mm ausgeschlossen, weil für diese Gefäße keine DES zur Verfügung standen. Bei Jeremias et al. fand sich eine Angabe, dass 60% aller PCI mit DES durchgeführt wurden. In allen übrigen Studien fehlen diese wichtigen Angaben, die Rückschlüsse auf die Gefahr der systematischen Selektion der Studienpopulationen zuließen, völlig.

Hingegen machen alle Publikationen, abgesehen von Zahn et al. 2004 a, b, in welchen bisher nur über klinische Ereignisse bis zur Entlassung berichtet wurde, Angaben zur Vollständigkeit des angiografischen und / oder klinischen Follow-ups.

Bei ARTS II ist die Vollständigkeit des Follow-ups der Anzahl der Patienten beim Follow-up im Vergleich zu den rekrutierten Patienten in der Kongresspräsentation zu entnehmen.

3.5.2.2. Valide Erhebung von Erkrankungsstatus und Ergebnisparametern

Eine Darstellung der diagnostischen Kriterien der Erkrankung fand in der Regel nur partiell, nämlich soweit sie durch die Angiografie vor der PCI ohnehin gewährleistet war, vereinzelt in der Angabe der Einschlusskriterien und indirekt bei der Darstellung von Patientencharakteristika statt. Angaben, ob beispielsweise ein objektiver Ischämienachweis erforderlich war, wurden nur in wenigen Studien gemacht (Tanabe et al. 2003, Degertekin et al. 2004b, Degertekin 2003, Colombo et al. 2004, Orlic et al. 2004, Radke et al. 2004).

Über die Validierung angiografischer und klinischer Outcomeparameter wurde nur partiell berichtet. Abgesehen von den Publikationen aus dem Deutschen Cypher™-Register, wo zu 90% eine visuelle Abschätzung der angiografischen Parameter erfolgte, und der Studie von Jeremias et al. 2004 zur Inzidenz von Stentthrombosen, bei der keine Angaben zu diesem Punkt gemacht wurden, wurden alle angiografischen Parameter prä- und postprozedural und beim Follow-up mittels quantitativer Analyse (QCA) bestimmt (siehe Tabelle 35). Bei fünf Publikationen (betrifft jedoch sechs Studien, da die Angaben bei Radke et al. 2004 auch für Hoffmann et al. 2004 gelten) wurde angegeben, dass ein unabhängiges Labor die Analyse der angiografischen Daten durchführte (Degertekin et al. 2003, Degertekin et al. 2004b, Tanabe et al. 2003, Radke et al. 2004, Sousa et al. 2004). Bei Jeremias et al. 2004 wurde angegeben, dass die Begutachtung der Endpunkte durch zwei Ärzte unabhängig voneinander erfolgte. In der Basis-Publikation zum RESEARCH-Register (Lemos et al. 2003) wurde berichtet, dass entsprechende Informationen bei den nachbehandelnden Ärzten eingeholt wurden und dass bei nicht mehr kontaktierbaren Patienten Anfragen bei den Sterberegistern gemacht wurden. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass dies für alle Publikationen aus dem RESEARCH-Register gilt. Nur bei zwei Publikationen aus dem RESEARCH-Register (Lemos et al. 2003, Arampatzis et al. 2004) wurde angegeben, bei welchen Patienten eine Messung der Kreatinkinase auch tatsächlich stattfand. In allen übrigen Publikationen, bei welchen der Myokardinfarkt enzymatisch definiert war, wurden hierzu keine Angaben gemacht.

Bei den eingeschlossenen Studien handelte es sich abgesehen von den Publikationen von Zahn 2004a, b um Studien, die an einem oder nur wenigen Zentren durchgeführt wurden. Die Patienten, soweit angegeben, wurden selbst nach verfolgt. Beim einzigen großen Multizenterregister (102 Zentren) unter den eingeschlossenen Publikationen, dem Deutschen Cypher™-Register, werden die Daten von den jeweils behandelnden Kliniken via Internet in ein Formular eingegeben. Eine Validierung seitens des Registers findet nicht statt.

Bei ARTS II wurden in einer Studienbeschreibung analog der Beschreibung der ARTS I-Studie die Endpunkte genau definiert. Hier sind auch die diagnostischen Kriterien zum Einschluss der Patienten genannt.

3.5.2.3. Statistische Verfahren und Behandlung statistischer Unsicherheiten

Da es sich mit Ausnahme der Publikation des Deutschen Cypher™-Registers angesichts der selten auftretenden klinischen Ereignisparameter um Studien mit kleinen Fallzahlen handelt, die mit entsprechend großer statistischer Unsicherheit behaftet sind, sollte dies

durch Angabe von Konfidenzintervallen veranschaulicht werden. Dies geschah für die Ergebnisparameter nur in den Publikationen von Jeremias et al. 2004, Hoyer et al. 2004, Degertekin et al. 2003.

Bei den Studien mit Vergleichsgruppen wurden zur Angabe von statistischen Unsicherheiten statistische Hypothesentests zwischen den zu vergleichenden Gruppen in der Regel sowohl bei den Ergebnisparametern als auch bei den Patientencharakteristika durchgeführt und die p-Werte oder die Information, ob die p-Werte ein Signifikanzniveau von 0,05 unterschritten, angegeben. Statistische Hypothesentests zum Vergleich der Patientencharakteristika weisen bei kleinen Fallzahlen häufig keine statistisch signifikanten p-Werte auf, obwohl sich die verglichenen Werte deutlich unterscheiden. Hier darf aus einem statistisch nicht signifikanten Unterschied nicht geschlossen werden, dass sich die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht klinisch relevant ausgewirkt haben. Ein Hinweis auf diese Problematik findet sich aber in keiner der betreffenden Studien. In der Studie von Lemos et al 2004c wurde den möglichen Verzerrungen durch unterschiedliche Verteilung prognostischer Faktoren zwischen den zu vergleichenden Gruppen durch Adjustierung der Effektschätzer mittels eines Cox-Regressionsmodells Rechnung getragen.

Bei Studien ohne Vergleichsgruppen fand sich keine Angabe von Konfidenzintervallen für Ergebnisparameter bei Tanabe et al. 2003, Arampatzis et al. 2004, Goy et al. 2004, Lemos et al. 2004d (aber Konfidenzintervalle für Prädiktoren), Degertekin et al. 2004a, Saia et al. 2003 (nur 12 Patienten), Orlic et al. 2004 (aber Konfidenzintervalle für Prädiktoren), Hoffmann et al. 2004, Colombo et al. 2004, Sousa et al. 2003 (nur 15 Patienten).

Bei ARTS II wurden in der Kongresspräsentation keinerlei Angaben zur statistischen Unsicherheit gemacht. Laut Studienbeschreibung ist eine statistische Analyse der Daten des Ein-Jahres-Follow-up mit einem Bayesianischen Ansatz geplant. Die Berechnung der Stichprobengröße war von den Ergebnissen von ARTS I ausgegangen. Die Nullhypothese war, dass das Ein-Jahres-MACCE-freie Überleben wenigstens so gut ist wie im CABG-Arm von ARTS I minus 3,5%, also $87,8\% - 3,5\% = 84,3\%$. Für ARTS II wird eine Rate von 90,9% angenommen. Diese Hypothese soll mit einem Bayesianischen Ansatz getestet werden. Ein einseitiger t-Test wird mit einer Wahrscheinlichkeit für den α -Fehler von 0,05 durchgeführt. Als Maß für die statistische Unsicherheit des Ergebnisses der ARTS II-Studie als Register mit einem Studienarm sollen zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle angegeben werden.

Regressionsmodelle

Bei Lemos et al. 2003, Lemos et al. 2004d und Orlic et al. 2004 wurden logistische Regressionsmodelle oder Cox-Regressionsmodelle zur explorativen Analyse von Prädiktoren für ein oder mehrere Ergebnisparameter oder wie erwähnt bei Lemos et al. 2004c auch zur Adjustierung von potenziellen Confoundern verwendet.

Bei Lemos et al. 2003 wurden die getesteten Variablen und die Vorgehensweise bei der Selektion genau beschrieben (Backward Elimination mit Signifikanzniveau 0,05 als Eliminationsschwelle, Tabelle mit allen Variablen). Bei Lemos et al. 2004c fehlt hingegen eine genauere Beschreibung der Modellbildung, nur die einbezogenen Variablen wurden angegeben, aber nicht die Selektionsmethodik. Bei Lemos et al. 2004d ist die Beschreibung der Selektionsmethode ungenau, da die angegebene iterative Modellbildung sowohl „forward selection“ als auch „backward elimination“ bedeuten kann. Die Validierung des Modells durch Bootstrappingtechniken ist ausführlicher beschrieben. Bei Orlic et al. 2004 wurden weder die Variablen, die die Ausgangsbasis für die Modellselektion darstellten, genannt, noch der Selektionsmechanismus genauer beschrieben.

3.5.3. Beschreibung der Studienergebnisse nach Indikationen

Im Anschluss werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien nach folgenden Indikationen zu Gruppen zusammengefasst in Übersichtstabellen dargestellt: 1. Populationen mit allen Indikationen und mit allen de novo-Läsionen 2. Populationen mit Instent-Restenosen 3. Populationen mit akutem Koronarsyndrom und ST-Hebungsinfarkt 4. Weitere komplexe de novo-Läsionen.

3.5.3.1. Alle Indikationen und alle de novo-Läsionen

Goy et al. 2004 und Jeremias et al. 2004 untersuchten Studienpopulationen mit allen im Studienzeitraum auftretenden Indikationen, Lemos et al. 2004c alle Indikationen abgesehen von Instent-Restenosen. In den Publikationen zum Deutschen Cypher™-Register wurde ebenfalls das Gesamtspektrum der Indikationen dargestellt (Zahn et al. 2004 a, b).

3.5.3.1.1. Patientencharakteristika

Der Anteil männlicher Patienten lag zwischen 68% und 79,2%, das durchschnittliche Alter variierte zwischen 61 und 63,4 Jahren. Weitere Patientencharakteristika der untersuchten Populationen unterschieden sich zum Teil deutlich (siehe Einzelberichte im Anhang). Bei Goy et al. 2004 scheinen keine Patienten mit akutem Herzinfarkt behandelt worden zu sein. In den übrigen Populationen betrug der Anteil von Patienten mit akutem Herzinfarkt

(STEMI und NSTEMI) 15,2, 16,8 und 18,0% (Jeremias et al. 2004, Zahn et al. 2004b, Lemos et al. 2004c). Größere Unterschiede bestanden bezüglich der Vorgeschichte kardialer Interventionen der Patienten. Während im RESEARCH-Register bereits 9% der Patienten eine frühere CABG und 19% eine frühere PCI hatten, betrugen die Anteile bei Goy et al. 2004 15,8 bzw. 39,3% bei Zahn et al. 2004 b 18,7 bzw. 54,6% und bei Jeremias et al. 2004 betrug der Anteil der Patienten mit früherer CABG 22,1%. Angaben zu früheren PCI waren hier nicht verfügbar. Der Anteil der Patienten mit Mehrgefäßerkrankung betrug bei Lemos et al. 2004c 54%, bei Zahn et al. 2004 68,5% bei Goy et al. 2004 69,4%, bei Jeremias et al. 2004 waren keine Angaben verfügbar.

3.5.3.1.2. Ergebnisse

Für die Inzidenz von klinischen Ereignissen bis zur Entlassung aus dem stationären Aufenthalt im Krankenhaus lagen bei Goy et al. 2004, Zahn et al. 2004b und Lemos et al. 2004c Daten vor. Die Inzidenz von Stentthrombosen lag zwischen 0,2-1,1% für DES und bei 1,6% in der BMS-Vergleichsgruppe bei Lemos et al. 2004c (siehe Tabelle 36). Bei Jeremias et al. 2004 waren ein kleinerer Durchmesser des Dilatationsballons und der Abbruch der antithrombotischen Therapie statistisch signifikant mit dem Auftreten von Stentthrombosen assoziiert. Die kombinierte MACE-Rate aus Tod, Myokardinfarkt und PCI und CABG betrug 2,2 bzw. 3,5%. Die 30-Tage-Inzidenz der Patienten mit de novo-Läsionen aus dem RESEARCH-Register lag bei 3,0% für DES und 4,2% für BMS.

Einen mittelfristigen Studienzeitraum von 7 bzw. 12 Monaten wiesen nur die Publikationen von Goy et al. 2004 und Lemos et al. 2004c auf. Die MACE-Inzidenz (Tod, MI, TVR) bei Goy et al. betrug nach 7 Monaten 3,8%, die TVR 1,6%. Bei Lemos et al. 2004c betrug die MACE (Tod, MI, TVR) in der DES-Gruppe 9,7% und die Rate der klinischen TVR 3,7%. Bei der BMS-Gruppe lagen die entsprechenden Werte bei 14,8 und 10,9%. Der Unterschied zwischen BMS-Gruppe und DES-Gruppe war überwiegend auf die TVR-Rate zurückzuführen und war statistisch signifikant. Die kumulative Inzidenz (RR) von 0,62 (95%-KI: 0,44-0,89) für die MACE-Rate und von 0,35 (95%-KI: 0,21-0,57) für die klinische TVR zeigte eine statistisch signifikante Risikoreduktion zugunsten der DES-Gruppe. Nach Adjustierung gegenüber Variablen, die die beiden Endpunkte beeinflussen (siehe Einzelbericht im Anhang), betrug die Hazard Ratio (HR) für MACE 0,55 (95%-KI: 0,38-0,80) und für klinisch induzierte TVR 0,33 (95%-KI: 0,20-0,56).

Tabelle 36: Ergebnisse alle Indikationen und de novo-Läsionen

	Jeremias et al. 2004	Goy et al. 2004	Zahn et al. 2004 b	Lemos et al. 2004c
Definition Ergebnisparameter	Stentthrombose: angiograf. Dokumentation Stentverschluss, plötzlicher Herztod, MI mehr als 24 h nach SES-Implantation. Details siehe Einzelbericht	MACE: Tod, QWMI, NQWMI, TLR (CABG, PCI), dokumentierter Verschluss der TL	keine Definition	Stentthrombose: angiografisch dokumentierte Stentthrombose, die Reintervention erforderlich macht. MACE: Tod, nichttödlicher MI, TVR
Vollständigkeit FU nFU/nRek (%)	620 / 652 (95,1)	183/183 (100,0)	3138/3579 (87,7)	30 Tage DES: 508/508 (100,0) BMS: 450/ 450 (100,0) 12 Monate insgesamt 99,1%
Follow-up- Zeitraum	30 Tage	7 Monate	bis zur Entlassung (Inhospital)	30 Tage 12 Monate
Ergebnisse				
Stentthrombosen n/ N (%), 95%-CI	7/620 (1,1) 0,4-2,2%	1/183 (0,6)	8/3138 (0,2)	30 Tage: DES: 0,4% BMS: 1,6%
bis zu 30 Tagen MACE	-	Inhospital MACE	Inhospital Ereignisse	DES BMS p-Werte
Tod, %	-	0	0,2	1,6 2,0 0,6
nichttödlicher MI, %	-	-	-	0,8 1,6 0,4
TVR, %	-	-	-	1,0 2,2 0,2
MACE (Tod, MI, TVR), %	-	-	-	3 4,2 0,3
MI, %	-	2,2	1,3	-
PCI, %	-	0	2,1	-
CABG, %	-	0	0,2	-
MACE (Tod, MI, PCI, CABG), %	-	2,2	3,5	-
7 Monate MACE	-			
Tod, n (%)		0		
MI insgesamt, n (%)		4 (2,2)		
QWMI, n (%)		1 (0,6)		
NQWMI, n (%)		3 (1,6)		
TVR, n (%)		3 (1,6)		
MACE (Tod, MI, TVR)		7 (3,8)		
MACE+ Stentthromb.		8 (4,4)		
12 Monate MACE				DES BMS RR /95%-KI p
Tod, %	-	-		3,4 4,3 0,78/ 0,41-1,57 0,5
Tod oder MI	-	-		5,4 6,3 0,84/ 0,50-1,40 0,8
Tod, MI oder TLR	-	-		8,8 12,6 0,66 /0,45-0,97 0,03
MACE (Tod, MI, TVR)	-	-		9,7 14,8 0,62 /0,44-0,89 0,008
klin. TVR	-	-		3,7 10,9 0,35 /0,21-0,57 0,001

FU= Follow-up nFU= Anzahl der Patienten beim Follow-up, nRek: Anzahl der Rekrutierten Patienten

3.5.3.2. Indikation: Instent-Restenosen

Zur Behandlung von Instent-Restenosen mit DES wurden sechs Publikationen eingeschlossen. Hoffmann et al. 2004 und Radke et al. 2004 berichteten über die gleiche Studienpopulation. Radke et al. verglichen die mit DES behandelte Population mit einer Gruppe von Patienten mit Instent-Restenosen, die mit Brachytherapie behandelt worden war. Die Vergleichsgruppe wurde einem Brachytherapieregister entnommen und mit der ISR-Gruppe bezüglich Läsionslänge und Gefäßdurchmesser gematcht. Beide Publikationen wurden im Folgenden als eine Studie behandelt. Bei den Publikationen von Degertekin et al. 2003, Degertekin et al. 2004b und bei Sousa et al. 2003 ist unklar, ob zum Teil nicht die gleichen Patienten in verschiedenen Zusammenstellungen untersucht wurden. Die Publikationen wurden im Folgenden als getrennte Studien behandelt.

Insgesamt wurden drei verschiedene DES verwendet: der polymerbeschichtete Paclitaxel-freisetzende TAXUS™-NIRx-Stent (Tanabe et al. 2003), der Paclitaxel-freisetzende Stent ohne Polymer ACHIEVE™ (Hoffmann et al. 2004, Radke et al. 2004) und der Sirolimus-freisetzende polymerbeschichtete CYPHER™-Stent (alle weiteren).

3.5.3.2.1. Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen unterschieden sich deutlich in Patienten- und Läsionscharakteristiken. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zwischen 56,0 und 63,2 Jahren, der Anteil männlicher Patienten betrug zwischen 67,9% und 80%. Der Schweregrad der eingeschlossenen Instent-Restenosen variierte erheblich (siehe Tabelle 37): Der Schweregrad nimmt hinsichtlich Mehran-Klassifikation, Läsionslänge und Diabetikeranteil, abgesehen von kleineren Inkonsistenzen, von links nach rechts in der Tabelle zu.

3.5.3.2.2. Ergebnisse

Die Studien hatten kleine Stichprobengrößen zwischen 12 und 41 Patienten. Der angiografische Follow-up-Zeitraum variierte insgesamt zwischen 4-7 Monaten mit einem zusätzlichen Follow-up bei 12 Monaten in einer Studie (Sousa et al. 2003). Der klinische Follow-up erfolgte entweder nach 12 Monaten oder nach ca. 9 Monaten. Die Ergebnisparameter im angiografischen und klinischen Follow-up wiesen ein relativ breites Spektrum auf. So variierte der späte Lumenverlust nach 4-7 Monaten zwischen $0,07 \pm 0,2$ mm und $0,68 \pm 1,2$ mm, die Inzidenz der binären Restenose, soweit verfügbar, zwischen 4% nach 12 Monaten Follow-up und 40% nach 8,5 Monaten Follow-up. Bei der Hälfte der Studien erfolgten beim klinischen Follow-up von 12 Monaten bzw. 9 Monaten keine Zielläsion-

oder Zielgefäßrevaskularisierungen. Bei Tanabe et al. 2003 lag die Inzidenz an Zielgefäßrevaskularisierungen bei 21,4%, bei Saia et al. 2003 bei 41,7%, bei Radke et al. 2004 die Inzidenz der Zielläsionrevaskularisierungen bei 9,1%. Die MACE-Raten lagen zwischen 0 und 50%.

Die Ergebnisse sowohl im angiografischen Follow-up, als auch im klinischen Follow-up entsprachen aber nicht durchgehend dem höheren oder niedrigeren Restenosepotenzial. So wies zwar die Studienpopulation mit dem höchsten Restenoserisiko, Patienten mit wiederholter Instent-Restenose nach Brachytherapie erwartungsgemäß auch den höchsten Anteil an Zielgefäßrevaskularisationen auf, aber den zweithöchsten Anteil mit 21,4% wies die Studienpopulation von Tanabe et al. 2003 auf, die einen geringeren Anteil an hochgradigen Instent-Restenosetypen als einige der anderen Studienpopulationen, den niedrigsten Diabetikeranteil und die kürzeste Stentlänge hatte. Die Autoren weisen daraufhin, dass einige der Revaskularisationen nicht klinisch induziert waren.

Tabelle 37: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu Instent-Restenosen

	Tanabe et al. 2003	Hoffmann et al. Radke et al. 2004	Degertekin et al. 2004 b	Sousa et al. 2003	Degertekin et al. 2003	Saia et al. 2003
Einschlusskriterien für Patienten mit ISR	ISR natives Gefäß, Ischämienachweis, Läsionslänge ≤ 30 mm, Gefäßdurchmesser 3,0-3,5 mm, DS 50-99%	ISR natives Gefäß, Ischämienachweis, Läsionslänge ≤ 2 mm, Gefäßdurchmesser 2,5-4,0 mm, DS > 50%	ISR natives Gefäß, Ischämienachweis, Läsionslänge k. A., Gefäßdurchmesser 2,5-3,5 mm, DS > 50%	ISR, keine näheren Angaben	wiederholte ISR, natives Gefäß. I-schämienachweis, Läsionslänge k. A. Gefäßdurchmesser 2,5-3,5 mm, DS > 50%	wiederholte ISR nach Brachytherapie
Ausschlusskriterien	akuter MI, LVEF < 30%, Schlaganfall < 6 M, Nierendysfunktion	MI < 72 h, frühere Brachytherapie, ungeschützter Hauptstamm, exzessive Windungen, starke Kalzifizierung	SVG	Läsionslänge > 36 mm, frühere Brachytherapie, SVG		Nichtverfügbarkeit adäquater Stentgrößen, Rekrutierung für andere Revaskularisierungsprogramme
Stent-Typ	TAXUS NIRx	ACHIEVE	CYPHER	CYPHER	CYPHER	CYPHER
Stichprobengröße	28 P 28 L	24 P 27 L	41 P	25 P 28 L	16 P	12 P
Ergebnisse						
Patientencharakteristika						
Diabetiker, n (%)	4 (14,3)	5 (20,3)	(27)	(24)	4 (25)	3 (25)
Läsionslänge±SD, mm	13,61±6,36	14±7	17,9±3,1	13,6±7,65	18,4±13,1	18,4±13,1
ISR-Typ Mehran						
IA Lücke, n (%)	0	0	k. A.	0	0	0
IB Ränder, n (%)	3 (10,7)	0	k. A.	0	0	2 (16,7)
IC fokal im Stent, n (%)	6 (21,4)	6 (22,2)	k. A.	(32)	3 (18,7)	1 (8,3)
ID multifokal, n (%)	1 (3,6)	0	k. A.	0		0
II diffus Intrastent, n (%)	13 (46,4)	13 (48,1)	k. A.	(40)	5 (31,2)	2 (16,7)
III proliferativ, n (%)	4 (14,3)	7 (25,9)	k. A.	(28)	5 (31,2)	2 (16,7)
IV Totalverschluss, n (%)	1 (3,6)	1 (3,7)	(7,3)	0	3 (18,7)	5 (41,7)

Fortsetzung Tabelle 37: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu Instent-Restenosen

	Tanabe et al. 2003	Hoffmann et al. Radke et al. 2004	Degertekin et al. 2004 b	Sousa et al. 2003	Degertekin et al. 2003	Saia et al. 2003
angiografisch						
Follow-up	6 Monate	6 Monate	4 oder 6 Monate	4 oder 6 Monate, 12 Monate	4 Monate	4-7 Monate
Vollständigkeit FU	25/28 (89,3)	22/24 (91,6)	40/41 (97,6)	28/28 (100)	15/16 (93,8)	10/12 (83,3)
RVD instent±SD, mm						
präprozedural	2,75±1,20	2,53±0,53	2,74±0,3	2,78±0,3	2,68±0,33	2,83±0,48
postprozedural	2,91±0,43	2,70±0,61	k. A.	2,8±0,4	2,74±0,38	2,76±0,38
Follow-up	2,67±0,42	2,68±0,59	k. A.	2,84±0,3	2,8±0,3	2,73±0,40
MLD instent±SD, mm						
präprozedural	0,87±0,38	k. A.	0,87±0,44	1,05±0,3	0,59±0,50	0,67±0,76
postprozedural	2,40±0,44	2,53±0,42	2,89±0,35	2,71±0,3	2,58±0,37	2,38±0,45
Follow-up	1,84±0,63	2,10±0,73	2,54±0,58	2,64±0,4	2,35±0,6	2,36±0,80
DS% instent±SD						
präprozedural	67,3±11,3	k. A.	67,8±15,8	62,2±10,5	77,2±18,9	77±25
postprozedural	17,4±7,6	k. A.	3,66±9,9	2,6±9	5,44±11,3	13±11
Follow-up	30,8±20,5	k. A.	8,8±17,8	7,15±8,57	16,7±17,7	11,6±27,3
LL	0,54±0,51	0,44±0,54	0,12±0,41	0,07±0,2	0,36±0,46	0,21±0,62
BRR in %	16,0	20,0 von 27 Läsionen	k. A.	k. A.	4,0	6,7
klinisch						
Follow-up	12 Monate	12 Monate	12 Monate	12 Monate	9 Monate	8,5 Monate
Vollständigkeit	28/28 (100,0)	22/24 (91,6)	41/41 (100,0)	28/28 (100,0)	16/16 (100,0)	12/12 (100,0)
Tod	0	0	2 (4,9)	0	3 (18,8)	1 (8,3)
MI	1 (3,6)	0	1 (2,4)	k. A.	1 (6,3)	0
QWMI	0	k. A.	k. A.	0	1 (6,3)	0
NQWMI	1 (3,6)	k. A.	k. A.	k. A.	0	0
CABG	1 (3,6)	in TLR enthalten	in TVR enthalten	in TVR enthalten	0	0
TLR	k. A.	2 (9,1)	0	0	0	3 (25)
TVR	6 (21,4) inkl TLR	k. A.	0	0	0	2 (16,7) non TLR
MACE (Tod, MI, TVR, CABG)	8 (28,6)	2 (9,1)	3 (7,3)	0	4 (25,0)	6 (50,0)

3.5.3.3. Indikationen: Akutes Koronarsyndrom bzw. akuter ST-Hebungsinfarkt

Die beiden Publikationen von Lemos et al. 2003 und Lemos et al. 2004b untersuchten die Intervention mit DES bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom bzw. bei akutem STEMI. Beide Studien entstammen dem RESEARCH-Register und verwenden als historische Vergleichskohorten alle konsekutiven Patienten, die im entsprechend langen Zeitraum unmittelbar vor der Einführung von DES mit BMS versorgt wurden. Es ist anzunehmen, dass sich die Patientenpopulationen beider Publikationen partiell überschneiden. Der Rekrutierungszeitraum für die Population mit akutem Koronarsyndrom betrug 4 Monate, der für die Population mit akutem STEMI 8 Monate. So ist zu vermuten, dass die Patienten mit akutem STEMI aus Lemos et al. 2003 in der Studienpopulation von Lemos et al. 2004 b enthalten sind. Ein Vergleich der Patientencharakteristika unterstützt diese Vermutung (siehe unten und Studienbeschreibungen im Anhang). Die Studie von Lemos et al. 2003 hatte einen kurzen Zeithorizont von 30 Tagen. Der Zeithorizont der Studie zum akuten STEMI betrug 10 Monate. Ziel beider Studien war, neben dem Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen DES und BMS, Prädiktoren für MACE mittels multivariater Regressionsmodelle zu finden. Beide Studien wiesen mit 499 bzw. 372 Patienten vergleichsweise große Studienpopulationen auf.

3.5.3.3.1. Patientencharakteristika

Bei der Studienpopulation mit akutem Koronarsyndrom fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen DES- und BMS-Gruppe beim Anteil der Patienten mit früherem MI (28% vs. 45%), dem Anteil der Patienten mit Notfall-PTCA (5% vs. 23%) und dem Anteil der Patienten mit primärer PTCA (95% vs. 77%) unter den Patienten mit akutem MI. Zudem war der CK-MB-Peak-Level in der BMS-Gruppe, ein Indikator für nekrotisiertes Herzmuskelgewebe, ca. ein Drittel höher als in der DES-Gruppe. Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant. Statistisch signifikante Unterschiede traten außerdem in der Anwendung von GP IIB/IIIA-Inhibitoren (27% vs 42%) und beim Anteil der Bifurkationsläsionen (13% vs. 5%) auf. Weiter ist darauf zu verweisen, dass ca. 36% der dafür vorgesehenen Patienten keinen DES erhalten konnten, weil die richtige Stentgröße nicht verfügbar war und bei der DES-Gruppe nur Stentdurchmesser zwischen 2,25-3,0 mm benutzt wurden, während in der historischen Kontrollgruppe nur 6% keinen BMS wegen Nichtverfügbarkeit eingesetzt bekamen. Das könnte dazu geführt haben, dass die BMS-Gruppe einen größeren Gefäßdurchmesser besaß. Die durchschnittliche Größe der Stentdurchmesser wurde bei den Patientencharakteristika nicht angegeben und verglichen und nach den Angaben im Methodenteil, nach welchen alle Patienten- und Proze-

durch Charakteristika in den Tabellen als potenzieller Prädiktor im Regressionsmodell getestet wurden, auch nicht ins Regressionsmodell aufgenommen.

Bei der Studienpopulation mit akutem STEMI bei Lemos et al. 2004b fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen DES- und BMS-Gruppe beim Anteil der Patienten mit früherem MI (14% vs. 24%), bei der Verwendung von GPIIb/IIIa-Inhibitoren (37% vs. 56%) und beim Alter der Patienten (Mittelwert \pm SD 60 \pm 12 vs. 57 \pm 12). Der CK-Peak-Level war in der BMS-Gruppe mit 3957 \pm 5135 U/l gegenüber 3126 \pm 3126 U/l in der DES-Gruppe deutlich höher. Der p-Wert erreichte mit 0,1 nicht statistische Signifikanz. Der durchschnittliche Stentdurchmesser in beiden Gruppen wurde auch hier nicht angegeben.

3.5.3.3.2. Ergebnisse

Die 30-Tage-MACE-Inzidenz kombiniert aus Tod, nichttödlichem MI und Zielgefäßrevaskularisierung (TVR) betrug bei der Population mit akutem Koronarsyndrom in der DES-Gruppe 6,1%, in der BMS-Gruppe 6,6% (p=0,85). Die Inzidenz an Stentthrombosen betrug 0,6% bzw. 1,7% (p=0,41). Die Vollständigkeit des Follow-ups lag bei 100%. Im logistischen Regressionsmodell wurden vier unabhängige Prädiktoren für die 30-Tage-MACE-Inzidenz identifiziert: Mehrgefäßkrankung (OR=4,4 95%-KI: 1,8-10,8; p<0,01), kardiogener Schock (OR=3,9 95%-KI: 1,2-12,8; p=0,02) und akuter Myokardinfarkt bei Präsentation (OR=3,3 95%-KI: 1,4-7,6 p<0,01) erhöhten das Risiko, PTCA an der RCA (OR=0,4 95%-KI: 0,2-0,9 p=0,04) verminderte das Risiko für ein MACE. Verwendung von DES hatte keinen Einfluss auf die MACE-Inzidenz im Modell. Eine potenzielle Möglichkeit der Unterschätzung der MACE-Inzidenz bestand nach Angaben der Autoren dadurch, dass nur etwa bei der Hälfte aller Patienten in beiden Gruppen ein CK-MB-Enzymtest durchgeführt worden war, wodurch die Möglichkeit besteht, dass ein eventuell vorhandener MI nicht identifiziert wurde. Allerdings erhielten nur Niedrigrisikopatienten keine Messung. Bei den nichtgetesteten Patienten traten innerhalb von 30 Tagen keine Todes- oder Reinterventionsfälle auf, bei den getesteten betrug der Anteil 7,1% bzw. 4,7%. Deshalb betrachten die Autoren eine Unterschätzung als unwahrscheinlich.

Bei der Population mit akutem STEMI betrug die Inzidenz der 30-Tage-MACE (Definition wie oben) 7,5% in der DES- und 10,4% in der BMS-Gruppe p=0,4. Die Inzidenz der Stentthrombosen betrug 0% bzw. 1,6% p=0,1. Beim klinischen Follow-up nach 10 Monaten betrug die Inzidenz der MACE 9,4% in der DES-Gruppe und 17,0% in der BMS-Gruppe p<0,02. Die HR³ betrug 0,53 95%-KI: 0,30-0,92. Wobei sich die Häufigkeit der Ereignisse Tod und nichttödlicher MI nicht signifikant unterschieden. Der Unterschied in der

³ HR=Hazard Ratio

MACE war primär auf die unterschiedlich häufigen Zielgefäßrevaskularisationen zurückzuführen: 1,1% vs 8,2% $p < 0,01$; $HR = 0,21$ 95%-KI: 0,06-0,74. Der Anteil der Patienten mit Follow-up betrug nach 10 Monaten 100% in beiden Gruppen. Im multivariaten Cox-Regressionsmodell mit der 10-Monats-MACE als Zielgröße fanden sich sechs signifikante bzw. nahezu signifikante Prädiktoren: Eine Reduktion des Risikos erzielten: DES-Verwendung ($HR = 0,53$ 95%-CI 0,29-0,95), TIMI-Grad II $HR = 0,29$ 95%-KI: 0,11-0,76 oder III $HR = 0,17$ 95%-KI: 0,07-0,40 gegenüber 0/I, aktueller Raucher $HR = 0,57$ 95%-KI: 0,31-1,02 $p = 0,06$. Eine Erhöhung des Risikos fand sich bei: kardiogenem Schock $HR = 3,31$ 95%-KI: 1,72-6,34 $p < 0,01$, Zielläsion LMC $HR = 6,05$ 95%-KI: 1,60-22,87 $p < 0,01$, Zielläsion LAD $HR = 2,02$ 95%-KI: 1,10-3,71 $p = 0,02$.

Tabelle 38: Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum "akuten Koronarsyndrom" und akutem STEMI

	Lemos et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41:2093-9		Lemos et al. 2004, J Am Coll Cardiol, 43:704-8	
Studiendesign	prospektives Single-center-Register mit historischer Vergleichskohorte siehe RESEARCH-Beschreibung		prospektives Single-center-Register mit historischer Vergleichskohorte siehe RESEARCH-Beschreibung	
Einschlusskriterien	DES: konsekutive Patienten mit instabiler AP oder AMI, die ausschließlich mit DES behandelt wurden BMS: alle konsekutiven Patienten mit ACS, die mit BMS behandelt wurden		DES: konsekutive Patienten mit STEMI, die mit DES behandelt wurden. BMS: 183 konsekutiven Patienten mit STEMI, die unmittelbar vor Rekrutierung der DES-Gruppe mit BMS behandelt worden waren.	
Ausschlusskriterien	zusätzliche Implantation von BMS, Patienten, die obwohl dafür vorgesehen, nicht mit DES behandelt werden konnten		Patienten mit PTCA nach fehlgeschlagener Thrombolyse	
Stent-Typen	DES: ≥1 CYPHER BMS: k. A.		DES: ≥1 CYPHER BMS: 53% BX Sonic oder velocity (Cordis), 22% Multi-Link Penta (Guidant), 6% Multi-Link Tetra (Guidant), 6% R-Stent (Orbus Medical Technologies) 12% andere Stents.	
Stichprobengröße	DES:198 BMS: 301		DES: 189 BMS: 183	
Ergebnisse	DES	BMS	DES	BMS
Patientencharakteristika				
Diabetiker, n (%)	18	12 ns	11	12 ns
Stentlänge, mm±SD	29±15	28±13	k. A.	k. A.
früherer MI, %	28*	45*	14*	24*
frühere PTCA, %	21	18	7	9
frühere CABG, %	9	10	2	3
Akuter MI, %	32	32	100	100
Kardiogener Schock	13	13	13	10
Notfall-PTCA	5*	23*	ausgeschl.	
Primäre PTCA	95*	77*		
Peak CK-MB, U/l±SD	217±236*	317±256*	296±255	319±230
Stentdurchmesser mm, range	2,25-3,0	k. A.	k. A.	k. A.

Fortsetzung Tabelle 38: Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum "akuten Koronarsyndrom" und akutem STEMI

	Lemos et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41:2093-9		Lemos et al. 2004, J Am Coll Cardiol, 43:704-8	
klinischer Follow-up	30 Tage		10 Monate (300 Tage)	
Vollständigkeit Follow-up, %	100	99,7	100	100
30 Tage				
Tod (a.U.), %	3,0	3,0 ns	5,9	5,5 ns
Tod oder nichttödlicher MI	k. A.	k. A.	6,5	7,1 ns
nichttödlicher MI, %	3,0	1,0 ns	k. A.	k. A.
TLR, %	1,0	2,7 ns	k. A.	k. A.
TVR (inklusive TLR), %	1,0	2,7 ns	1,1	4,1 ns
MACE, %	6,1	6,6 ns	7,5	10,4 ns
Stentthrombose, %	0,6	1,7 ns	0	1,6 ns
300 Tage	nr	nr		
Tod (a.U.), %			8,3	8,2 ns
Tod oder nichttödlicher MI			8,8	10,4 ns
TVR, %			1,1	8,2 p<0,01
MACE			9,4	17,0 p<0,02

nr= nicht relevant ns=p>0,05 *=p≤0,05

3.5.3.4. Indikation komplexe de-novo-Läsionen

Die übrigen sieben Studien (Arampatzis et al. 2004a, Colombo et al. 2004, Degertekin et al. 2004a, Lemos et al. 2004a, d, Hoyer et al. 2004 und Orlic et al. 2004) behandelten spezielle Indikationen von de-novo-Läsionen, die überwiegend mit erhöhtem Restenoserisiko behaftet sind: Läsionen in sehr kleinen Gefäßen, lange Läsionen, Läsionen am linken Hauptstamm, Bifurkationsläsionen, de novo-Läsionen bei Patienten mit früherer CABG und Mehrgefäßstenting bei de-novo-Läsionen. Fünf dieser Publikationen berichteten über Daten aus dem RESEARCH-Register. Die Publikation von Lemos et al. 2004d hatte eine Studienpopulation, bei der einige der bei den übrigen Publikationen aus dem RESEARCH-Register behandelten Indikationen „lange Gefäße“, „sehr kleine Gefäße“, Patienten mit akutem MI (Degertekin et al. 2004a, Lemos et al. 2004a, Lemos et al. 2004b) ebenfalls eingeschlossen waren, so dass davon auszugehen ist, dass hier partiell über die gleiche Studienpopulation berichtet wurde. In allen Studien wurden Sirolimus-freisetzende Cypher™-Stents untersucht. Die Studienpopulationen umfassten zwischen 31 und 238 Patienten (bei Studien mit Vergleichsgruppen nur DES-Gruppe berücksichtigt).

Vier der Studien hatten keine Vergleichsgruppe (Lemos et al. 2004d, Degertekin et al. 2004a, Arampatzis et al. 2004 und Orlic et al. 2004). Die Studie von Hoyer et al. 2004 zur Sicherheit und Wirksamkeit von DES in de-novo-Läsionen bei Patienten mit früherer Bypassoperation hatte eine historische BMS-Vergleichsgruppe mit konsekutiven Patienten

aus dem Zeitraum unmittelbar vor der Einführung von DES. In der Studie von Lemos et al. 2004a zur Sicherheit und Wirksamkeit von DES bei Patienten mit sehr kleinen Gefäßen wurde bei zwei Dritteln der Patienten gleichzeitig ein großes Gefäß mit DES behandelt. Die großen Gefäße fungierten hinsichtlich des angiografischen Follow-ups als Vergleichsgruppe für die kleinen Gefäße. Im klinischen Follow-up wurde jedoch nicht zwischen Revascularisationen an kleinen oder großen Gefäßen unterschieden. Die Studie von Colombo et al. 2004 hatte hinsichtlich BMS keine Vergleichsgruppe. Es wurde jedoch ein randomisierter Vergleich verschiedener Stentingtechniken bei Bifurkationsläsionen, die mit DES behandelt wurden, untersucht, der hier nicht weiter von Interesse ist. Soweit möglich wurden die Ergebnisse für beide Stentingmethoden zusammengefasst dargestellt.

Drei der Studien (Lemos et al. 2004a, d und Colombo et al. 2004) hatten einen angiografischen Follow-up zwischen vier und sieben Monaten nach der Indexprozedur. In den beiden Studien von Lemos et al. 2004a, d betrug der Anteil der Patienten mit angiografischem Follow-up knapp 70%. Die Verweigerung einer Follow-up-Angiografie durch die Patienten war kein Ausschlussgrund gewesen. Bei Colombo et al. 2004 betrug der Follow-up-Anteil zwischen 84 und 91%, je nach Subgruppe. Abgesehen von Lemos et al. 2004d wiesen alle Studien Daten zum klinischen Follow-up auf, der einen Zeithorizont zwischen 5 und 12 Monaten hatte. Mit Ausnahme der Studie von Orlic et al. 2004, wo der Follow-up-Anteil etwa 70% betrug, war der Follow-up hier nahezu vollständig (85-100%).

3.5.3.4.1. Patientencharakteristika

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zwischen 61 und 69 Jahren, der Anteil männlicher Patienten zwischen 54% und 94%. Der Anteil der Patienten mit Diabetes variierte zwischen 20 und 35,5%. Weitere Patientencharakteristika der einzelnen Studienpopulationen sind den Einzelberichten im Anhang zu entnehmen.

3.5.3.4.2. Ergebnisse

3.5.3.4.2.1. Angiografische Zielgrößen:

Bei der Studienpopulation mit verschiedenen komplexen de-novo-Läsionen betrug der durchschnittliche späte Lumenverlust nach 7 Monaten $0,04 \pm 0,49$ mm bei einem durchschnittlichem präprozeduralem Durchmesser des Referenzgefäßes von $2,50 \pm 0,61$ mm. Die Inzidenz der binären Restenose betrug 7,9%. Im multivariaten Regressionsmodell wurden sechs unabhängige Prädiktoren für binäre Restenose identifiziert: Mit einem erhöhten Risiko verbunden waren folgende Faktoren: ISR (OR=4,16 95%-KI: 1,63-11,01 $p < 0,01$, Inzidenz der binären Restenose 19,6%), ostiale Lokalisation (OR=4,84 95%-KI:

1,81-12,07 $p < 0,01$, Inzidenz der binären Restenose 14,7%), Diabetes (OR=2,63 95%-KI: 1,14-6,31 $p = 0,02$, Inzidenz der binären Restenose 14,3%) Läsionslänge je 10 mm Zunahme (OR=1,42 95%-KI: 1,21-1,68 $p < 0,01$, Inzidenz der binären Restenose 13,9% bei Länge > 26 mm). Mit einem reduzierten Risiko verbunden waren ein größerer Gefäßdurchmesser je 1,0 mm Zunahme (OR=0,46 95%-KI: 0,24-0,87 $p = 0,03$, Inzidenz der binären Restenose für RVD $< 2,17$ mm 10,3%) und die Lokalisation in der LAD (OR=0,30 95%-KI: 0,10-0,69 $p < 0,01$, Inzidenz der binären Restenose Non-LAD 10,8%)

Bei der Indikation „sehr kleine Gefäße“ betrug der durchschnittliche späte Lumenverlust nach 7 Monaten $0,07 \pm 0,48$ mm bei einem präprozeduralem Referenzgefäßdurchmesser von $1,88 \pm 0,34$ mm, die Inzidenz der binäre Restenose 10,7%. Bei den großen Gefäßen betrug der durchschnittliche späte Lumenverlust $0,03 \pm 0,38$ mm bei einem durchschnittlichen Referenzgefäßdurchmesser von $2,52 \pm 0,57$ mm und die Inzidenz der binären Restenose 3,9%.

Bei der Indikation Bifurkationsläsionen sind in Tabelle 40 die angiografischen Parameter getrennt nach Haupt- und Seitenästen und nach der Stentingtechnik angegeben. Die Unterschiede zwischen den Stentingtechniken waren nicht statistisch signifikant. Im Hauptast betrug der späte Lumenverlust im Stent $0,28 \pm 0,47$ mm (präprozeduraler RVD= $2,6 \pm 0,4$ mm) bzw. $0,14 \pm 0,25$ mm (RVD= $2,6 \pm 0,5$ mm), im Seitenast $0,50 \pm 0,61$ (RVD= $2,1 \pm 0,3$ mm) bzw. $0,37 \pm 0,48$ (RVD= $2,1 \pm 0,3$ mm). Die gesamte Inzidenz der Insegment- Restenose pro Läsion (binäre Restenose entweder im Haupt- oder Seitenast oder in beiden Ästen) betrug 25,7% bezogen auf alle Fälle mit angiografischem Erfolg und Follow-up. Die Inzidenz der binären Restenose in Hauptästen betrug 5,4% gegenüber 19,7% in Seitenästen.

3.5.3.4.2.2. Klinische Zielgrößen:

Bei der Indikation „sehr kleine Gefäße“ betrug die Inzidenz von Zielläsionsrevaskularisationen 5,5%, die kombinierte MACE (Tod, MI, TLR) 7,7% nach 12 Monaten.

Bei der Indikation Bifurkationsläsionen war die Inzidenz an Zielläsionsrevaskularisationen von 8,2% gemessen an der binären Restenoserate von 25,7% deutlich geringer. Die Inzidenz der Zielgefäßrevaskularisationen betrug 11,8%, die der MACE (Tod, MI, TVR) 17,6% nach 6 Monaten.

Bei de novo-Läsionen von Patienten mit Bypassoperationen betrug die Inzidenz an Zielgefäßrevaskularisationen 2,1% in der DES-Gruppe. Die Kontrollgruppe mit BMS wies demgegenüber einen Anteil von 23,0% auf (HR=0,23 95%-KI: 0,07-0,80 $p = 0,02$). Die MA-

CE betrug 8,5% bzw. 30,3% (HR=0,37 95%-KI:0,15-0,91 p=0,03) nach 12 Monaten Follow-up.

Bei der Indikation „sehr lange Gefäße“, mit einer mittleren Stentlänge von 61 mm und einer durchschnittlichen Anzahl von DES von 2,66 pro Läsion betrug die TVR 6,2% und die MACE (Tod, MI, TVR) 8,3% nach 10,7 Monaten Follow-up.

In der Studienpopulation bei der Mehrgefäßstenting durchgeführt wurde, erhielt ein Patient durchschnittlich 3,29 DES, bei 1,12 DES pro Läsion. Die durchschnittliche gestentete Segmentlänge war 27,5 mm. 45,8% der Patienten hatten Bifurkationsläsionen, 18,1% hatten einen vollständigen Verschluss. Der Anteil der Patienten mit MACE (Tod, MI, TVR) nach 6 Monaten betrug 22,3%, die TVR allein 16,1%. Der Anteil an Zielläsionsrevaskularisationen pro Läsion betrug 6,7%, die TLR pro Patient 14,3%.

Die Studienpopulation mit Hauptstammstenosen bestand aus drei Gruppen: 5 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, 9 Patienten mit bailout stenting bei einer Dissektion des linken Hauptstamms und 17 elektiven Patienten, für die entweder ein hohes Operationsrisiko bestand (9 Patienten) oder die eine PCI bevorzugten (8 Patienten). Vier der Patienten mit akutem Myokardinfarkt hatten einen kardiogenen Schock. Die durchschnittliche Anzahl DES pro Patient betrug 2,8-4,5 in den drei Gruppen. Die Inzidenz an Zielgefäßläsionen nach 5,1 Monaten lag für die Gesamtgruppe bei 6,7%, die Inzidenz der MACE betrug 26,7%. Die hohe MACE kam durch eine hohe Anzahl an Todesfällen während des stationären Krankenhausaufenthalts nach der Intervention insbesondere bei den Patienten mit akutem Herzinfarkt zustande. Alle Todesfälle und neu aufgetretenen Myokardinfarkte fanden in diesem Zeitraum statt.

Tabelle 39: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu komplexen de novo-Läsionen

Quelle	Lemos et al. 2004d	Degertekin et al. 2004a	Arampatzis et al. 2004	Orlic et al. 2004
Indikation	mehrere: AMI, ISR, Gefäß- durchmesser 2,25 mm, chron. Verschluss >3 M, Segmentlänge>36 mm, Bi- furkationen	Segmentlänge>36 mm	linker Hauptstamm	Mehrgefäßstenting
Studiendesign	prospektives Single-center- Register ohne Vergleichs- kohorte siehe RESEARCH	prospektives Single-center- Register ohne Vergleichs- kohorte siehe RESEARCH	prospektives Single-center- Register ohne Vergleichs- kohorte siehe RESEARCH	prospektive Beobachtungs- studie ohne Vergleichsko- horte
Einschlusskriterien	siehe Indikation	siehe Indikation	3 Gruppen: AMI, Bailout, e- lektiv	elektive PCI mit Mehrge- fäßstenting. ≥2 mit DES- behandelte Gefäße Ischä- mie
Ausschlusskriterien	medizinische Kontraindika- tion für Follow-up- Angiografie	ISR, angiografisch sichtbare Lücken zwischen Stents		
Stent-Typen	CYPHER	CYPHER	CYPHER	CYPHER
Stichprobengröße	238 P 441 L	96 P 102 L	31 P	155 P 511 L

AMI= akuter Myokardinfarkt, ISR= Instent-Restenose M= Monat/e P=Patient L=Läsion RVD= Durchmesser Referenzgefäß, MLD= minimaler Lumen-
durchmesser DS= Durchmesserstenose LL= late loss BRR= binäre Restenoserate

Fortsetzung Tabelle 39: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu komplexen de novo-Läsionen

Quelle	Lemos et al. 2004d	Degertekin et al. 2004a	Arampatzis et al. 2004	Orlic et al. 2004
Ergebnisse				
Angiografie				
Follow-up	7 Monate (204±34 Tage)	-	-	-
Vollständigkeit FU	238/341 (69,8)			
RVD ±SD, mm				
präprozedural	2,50±0,61			
postprozedural	k. A.			
Follow-up	k. A.			
MLD insegment±SD, mm				
präprozedural	0,69±0,54			
postprozedural	2,13±0,58			
Follow-up	2,10±0,69			
DS% insegment±SD				
präprozedural	72,2±20,0			
postprozedural	17,2±11,1			
Follow-up	22,8±19,9			
LL	0,04±0,49			
BRR insegment in %	7,9			
klinisch	-			
Follow-up		10,7 Monate (320 Tage)	5,1±1,8 Monate	6,5 Monate
Vollständigkeit FU		96/96 (100,0)	30/31 (96,7)	112/155 (72,3) P 359/511 (70,3) L
Tod (a.U.), n (%)		2 (2,1)	4 (13,3) ⁴	3 (2,7)
Nichttödlicher MI, n (%)		1 (1,0)	2 (6,7)	k. A.
QWMI		k. A.	k. A.	4 (3,6)
NQWMI		k. A.	k. A.	k. A.
TVR, n (%)		6 (6,2)	2 (6,7)	18/112 (16,1) TVR Patienten
TLR, n (%)		4 (4,2)	k. A.	16/112 (14,3) TLR Patienten
Notfall-CABG		2 (2,1)	k. A.	
TLR (Läsionen), n (%)		k. A.	k. A.	24/359 (6,7) TLR/Läsionen
MACE (Tod, MI, TVR)		8 (8,3) (1 Patient mit CABG verstarb)	8 (26,7)	25/112 (22,3)

⁴ Werte aus den 3 Subgruppen gepoolt (Einzelgruppenergebnisse siehe Text und Bericht im Anhang)

Tabelle 40: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu komplexen de novo-Läsionen Fortsetzung

Quelle	Lemos et al. 2004a	Hoye et al. 2004	Colombo et al. 2004
Indikation	Gefäßdurchmesser 2,25 mm	frühere CABG	Bifurkationen
Studiendesign	prospektives Single-center-Register mit Vergleich zweier Läsionen am gleichen Patienten siehe außerdem RESEARCH	prospektives Single-center-Register mit historischer BMS-Vergleichskohorte siehe RESEARCH	prospektive Multizenter (5)- Beobachtungsstudie ohne BMS-Vergleichskohorte, aber Randomisierung bezüglich Stentingtechnik
Einschlusskriterien	siehe Indikation	DES: Patienten mit früherer CABG, deren dnL ausschließlich mit DES behandelt, Stentdurchmesser 2,25-3,00 mm BMS: Patienten mit früherer CABG, deren dnL ausschließlich mit BMS behandelt, Stentdurchmesser auch 2,25-3,00 und > 3,00 mm	>50% Stenose im Hauptast und Ostium nebenast, mindestens TIMI 1 in beiden Ästen und Gefäßdurchmesser 2,5-3,5 mm, maximale Länge 24 mm (visuell) Ischämie
Ausschlusskriterien			AMI, ungeschützte Hauptstammstenose, Thrombus Zielläsion, LVEF≤35%, Serumkreatinin ≥ 3,0 mg/dL, Medikamenteintoleranz
Stent-Typen	CYPHER	CYPHER	CYPHER
Stichprobengröße	kleine Gefäße: 91 P 112 L große Gefäße : 60 P 109 L	DES: 47 P BMS: 66 P	85 P 86 L

Fortsetzung Tabelle 40: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu komplexen de novo-Läsionen Fortsetzung

Quelle	Lemos et al. 2004a		Hoye et al. 2004		Colombo et al. 2004		
Ergebnisse							
Angiografie							
Follow-up	7 Monate		-		4-6 Monate		
	kleine Gefäße	große Gefäße			Hauptast	Hauptast	Seitenast
					Stent/Stent	Stent/PTCA	Stent/Stent
Vollständigkeit FU	62/91 (68,1) P				55/63 (84,1)	21/23	55/65
	75/112 (67,0) L	76/109 (69,7) L				(91,3)	(84,6)
							(91,3)
RVD ±SD, mm							
präprozedural	1,88±0,34 (n=112)	2,52±0,57 (n=109)			2,6±0,4	2,6±0,5	2,1±0,3
postprozedural	k. A.	k. A.			3,0±0,4	3,0±0,4	2,5±0,3
Follow-up	k. A.	k. A.			2,8±0,4	2,9±0,3	2,2±0,4
MLD insegment±SD, mm							
präprozedural	0,57±0,37 (n=112)	0,82±0,53 (n=109)			0,99±0,35	0,92±0,31	0,88±0,39
postprozedural	1,74±0,35 (n=112)	2,23±0,62 (n=109)			2,66±0,40	2,65±0,35	2,11±0,44
Follow-up	1,61±0,57 (n=75)	2,18±0,64 (n=76)			2,35±0,46	2,51±0,35	1,59±0,61
DS% insegment±SD							
präprozedural	69,4±19,1 (n=112)	67,8±18,5 (n=109)			61,7±12,5	64,7±11,2	56,8±17,5
postprozedural	15,9±10,9 (n=112)	16,5±2,8 (n=109)			11,5±7,7	11,7±7,7	14,4±13,8
Follow-up	25,1 ±24,0 (n=75)	20,4±16,7 (n=76)			17,3±10,5	13,1±7,8	29,4±24,2
LL±SD, mm	0,07±0,48 (n=75)	0,03±0,38 (n=76)			0,28±0,47	0,14±0,25	0,50±0,61
BRR insegment in %	10,7 (n=75)	3,9 (n=76)			17/66 (25,7) bezogen auf Läsionen		
klinisch			DES n=47	BMS n=66	Gesamtpopulation		
Follow-up	11,5 Monate		12 Monate	12 Monate	6 Monate		
Vollständigkeit FU	90/91 (98,9)		100,0	100,0	85/85 (100,0)		
Tod (a.U.), n (%)	2 (2,2)		2,1	6,1	1 (1,2)		
Tod oder nichttödlicher MI, n (%)	3 (3,3)		6,4	10,6	k. A.		
QWMI	k. A.		k. A.	k. A.	2 (2,4)		
NQWMI	k. A.		k. A.	k. A.	7 (8,2)		
TVR, n (%)	k. A.		2,1	23,0	9 (10,6)		
TLR, n (%)	5 (5,5)		k. A.	k. A.	7 (8,2)		
MACE (Tod, MI, TLR)	7 (7,7)				-		
MACE (Tod, MI, TVR)	k. A.		8,5	30,3	15 (17,6)		
Hauptastrestenose, n/N (%)	nr		nr	nr	4/74 (5,4)		
Seitenastrestenose n/N (%)	nr		nr	nr	15/76 (19,7)		
Stentthrombose n/N (%)	1/91 (0,1)		0	0	3/85 (3,5)		

3.5.3.5. Indikation Mehrgefäßstenting im Vergleich zu CABG

Die ARTS II-Studie soll die Hypothese testen, dass das Stenting mehrerer Gefäße mit DES, hier speziell dem Cypher™-Stent, keine ungünstigere kombinierte Ereignisrate aufweist, als der CABG-Arm der ARTS I-Studie. Entsprechend der Einschlusskriterien von ARTS wurden Patienten, die eine Revaskularisation an mindestens zwei Läsionen in zwei verschiedenen Arealen, davon eine in der LAD benötigten, eingeschlossen. Patienten mit früherer CABG oder PCI wurden ausgeschlossen (siehe Extraktionstabelle). Die Daten von ARTS II stehen für den Follow-up nach 30 Tagen und 6 Monaten zur Verfügung.

3.5.3.5.1. Patientencharakteristika

Die Studienpopulation in ARTS II war bezüglich Alter und Geschlechterzusammensetzung vergleichbar mit ARTS I, hatte aber durchgehend eine schwergradigere Ausprägung der Gefäßerkrankung und einen höheren Anteil an Patienten mit Risikofaktoren für Restenosen bzw. Krankheitsprogression. Insbesondere war der Anteil an Diabetikern bedeutend höher, die Läsionen komplexer und die durchschnittliche Anzahl behandelter Läsionen lag mit 3,2 pro Patient deutlich höher gegenüber 2,5 in ARTS I.

Tabelle 41: Patientencharakteristika ARTS II im Vergleich zu ARTS I

Patientencharakteristika	ARTS II (n=607)	ARTS I CABG (n=605)	ARTS I PCI (n=600)
männlich, %	76,6	76,0	77,0
Alter, Jahre Mw±SD	62	61	61
Diabetes, %	26,2	15,9	18,7
insulinabhängig	4,6	2,6	3,8
Bluthochdruck, %	67,2	45,0	44,7
Hyperlipidämie, %	73,9	57,6	58,0
aktuelles Rauchen, %	19,3	25,8	27,9
Familiengeschichte KHK, %	35,9	42,0	39,2
früherer MI, (%)	34,3	42,0	44,3
QWMI	17,5	24,4	26,4
Ejektionsfraktion %	60,2	60,3	60,9
Koronarerkrankung			
2-Gefäßerkrankung, %	46	66	69
3-Gefäßerkrankung, %	54	30	28
stabile AP, %	53,1	59,7	56,8
instabile AP, %	36,5	35,4	37,3
stumme Ischämie, %	10,4	5,0	5,8
Charakteristika der Läsionen			
Läsionstyp			
A %	6,8	6,8	5,9
B1 %	23,4	31,3	26,4
B2 %	55,9	54,0	59,7
C %	13,9	7,9	7,5
chronischer Verschluss < 3 Monate alt %	0,1	4,1	3,1
chronischer Verschluss > 3 Monate alt %	2,3	1,3	0,6
Kalzifizierung mittel - schwer	31,2	14,8	17,5
Bifurkationen	33,9	31,8	34,5
Anzahl Läsionen pro Patient	3,6±1,3	2,8±1,0	2,8±1,0
behandelte Läsionen pro Patient	3,2±1,1	2,6±1,0	2,5±1,0
Anzahl Stents pro Patient, n	3,7±1,5	-	2,8 ±1,3
gesamte Stentlänge in mm	73±32	-	48±22

grau unterlegte Felder weisen statistisch signifikante ($\alpha=0,05$) Unterschiede im Vergleich zur ARTS I Studienpopulation auf.

Im Unterschied zu ARTS I wurden bei 32,5% der Patienten Glycoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren eingesetzt.

3.5.3.5.2. Ergebnisse

Zielparameter war die kombinierte Ereignisrate aus Tod, Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und erneuten Revaskularisierungen aller Art. Nach 30 Tagen war die MACCE in ARTS II mit 2,8% gegenüber 6,3% im CABG-Arm und 9,2% im PCI-Arm von ARTS I deutlich geringer. Der Unterschied kam vor allem durch das Fehlen von Todesfällen und die geringere Anzahl an Myokardinfarkten 0,3% gegenüber 3,2% im CABG-Arm bzw. 2,7% im PCI-Arm von ARTS I zustande. Der Anteil der subakuten Stentthrombosen betrug 0,8% in ARTS II im Vergleich zum PCI-Arm mit BMS mit 2,8% aus ARTS I. Es fehlen jedoch Angaben zur statistischen Unsicherheit. Die Ergebnisse nach sechs Monaten sind in Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 42: Ergebnisse aus ARTS II nach 6 Monaten Follow-up

Ereignisse	ARTS II n=607	CABG ARTS I n=602	PCI ARTS I n=600
Tod, %	0,5	1,8	2,3
MI, % nach Intervention	0,7	3,5	4,5
CABG, %	1,6	0,5	3,8
PCI, %	3,1	2,0	7,8
Cerebrovaskuläres Ereignis, %	0,5	1,2	1,5
MACCE (Tod, MI, Re-PCI, CABG,) %	6,4	9,0	20,0
MACCE-freies Überleben, %	93,6	91,0	80,0
Überleben ohne Revaskularisierung, %	94,5	97,3	84,7

Nach sechs Monaten war das MACCE-freie Überleben mit 93,6% in ARTS II am größten. Die Anzahl an Revaskularisierungen war aber im CABG-Arm von ARTS I geringer, jedoch war gegenüber dem PCI-Arm von ARTS I eine Reduzierung der absoluten Risikodifferenz zu verzeichnen: 4,7% Revaskularisierungen in ARTS II gegenüber 11,6% im PCI-Arm von ARTS I. Angaben zur statistischen Unsicherheit fehlen.

3.6. Übertragbarkeit der Daten zur Sicherheit und klinischen Wirksamkeit von den randomisierten klinischen Studien zu DES auf die deutsche klinische Alltagspopulation

Unter Übertragbarkeit werden hier zwei Aspekte behandelt: Zum einen der Aspekt der Generalisierbarkeit von Studienergebnissen der randomisierten klinischen Studien auf eine durchschnittliche Alltagspopulation oder Patientengruppen mit bestimmten Indikationen, zum anderen die Übertragbarkeit auf individuelle Patienten (Perleth et al. 2003).

Im Mittelpunkt steht die Frage, inwiefern die anhand der Studien gewonnenen Aussagen über Nutzen und Risiken der Intervention von DES gegenüber BMS auf die Klinikpopulation übertragbar sind, bzw. bei welchen Subgruppen das Verhältnis zwischen Risiken und Nutzen günstig oder ungünstig modifiziert ist und ob in der Alltagssituation eventuell Effekte auftreten, die dieses Verhältnis verändern könnten.

Der in den randomisierten Studien mit polymerbeschichteten Sirolimus- und Paclitaxelfreisetzenden Stents nachgewiesene Nutzen besteht ausschließlich in einer Reduzierung des Auftretens von Restenosen und damit verbundenen erneuten Revaskularisierungen nach PCI. Nach einem Jahr ergab sich in der Metaanalyse ein relatives Risiko für TLR von 0,30 bei DES gegenüber BMS, d.h. 70% der Restenosen wurden vermieden. Einschränkend ist hier die durch die Routineangiografien im Studienprotokoll bedingte Überschätzung des Effekts anzuführen. In der TAXUS IV-Studie, in der Vergleichsdaten von Patienten ohne Routineangiografie zur Verfügung standen, verringerte sich die Wirksamkeit hierdurch um ca 20% von $RR=0,26$ auf $RR=0,31$. Unterschiede bei Mortalität oder der Häufigkeit von Myokardinfarkten waren in den RCT nicht festzustellen. Die Stichprobengröße war zu gering, um Unterschiede bei seltenen Ereignissen statistisch signifikant nachweisen zu können. Als mögliche Nebenwirkungen des Einsatzes von DES war ein aufgrund der Polymerbeschichtung erhöhtes Risiko von Entzündungsreaktionen und damit von Stentthrombosen vermutet worden. In der Metaanalyse war das relative Risiko für Stentthrombosen im DES-Arm nach zwei Jahren $RR\ (random)=1,68$ 95%-KI: 0,73-3,87 jedoch nicht statistisch signifikant. Ein zusätzliches Risiko bei einer PCI mit DES gegenüber BMS stellt die längere Gabe antithrombotischer Medikamente (Clopidogrel) zusätzlich zu Aspirin dar. Bei BMS wird nur eine Clopidogrelgabe für 2-4 Wochen empfohlen. Bei Cypher™- oder Taxus™-Stents wird diese in der Regel für ein Jahr, mindestens jedoch für 2 bzw. 6 Monate empfohlen. Die damit erhöhte Blutungsgefahr kann insbesondere bei notwendigen Operationen zu Komplikationen führen. In den RCT kann keine unterschiedliche Dauer der Clopidogrelgaben durchgeführt werden. Dieser Aspekt wurde dem-

entsprechend nicht erfasst. Ein Risiko stellt gegebenenfalls auch die Nicht-Compliance bei der antithrombotischen Therapie dar. Beim vorzeitigen Absetzen drohen Stenthrombosen, die in der Regel zu akuten Myokardinfarkten mit unter Umständen tödlichem Ausgang oder Einschränkung der Lebenserwartung führen. Bei längerer Medikamentengabe steigt die Tendenz zur Nicht-Compliance. Außerdem ist auch insbesondere bei älteren Patienten an den nicht seltenen Fall von notwendig werdenden nichtkardialen Operationen zu denken, wobei dann die Gefahr besteht, dass die behandelnden Ärzte die Clopidogrel-Medikation wegen der erhöhten Blutungsgefahr absetzen. Der Stellenwert der Patienteninformation und der Information weiterer behandelnder Ärzte durch den Kardiologen steigt bei der PCI mit DES im Vergleich zu BMS.

Der relevante Nutzen für den Patienten durch DES besteht in der Reduktion des absoluten Risikos für eine erneute Revaskularisation. Die Subgruppenanalysen in den RCT zu DES zeigten eine gleichmäßige Reduktion des relativen Risikos für alle Subgruppen. Dies resultiert je nach Ausgangsrisiko in unterschiedlichen absoluten Risiken für erneute Revaskularisierungen und in unterschiedlichen Differenzen des absoluten Risikos zwischen DES- und BMS-Arm. Hat ein Patient bei Behandlung mit BMS ein Risiko von 10% für eine TLR, so beträgt die absolute Risikodifferenz bei Verwendung von DES bei einer relativen Wirksamkeit von 50% nur 5%, bei einem Anfangsrisiko von 20% hingegen 10%. Die Patienten in den RCT hatten unterschiedliche Ausgangsrisiken für erneute Revaskularisierungen. So lagen die Häufigkeiten von TLR nach einem Jahr im BMS-Arm bei SIRIUS, C-SIRIUS und E-SIRIUS zwischen 20% und 25%, in den Studien TAXUS I, TAXUS II und TAXUS IV hingegen zwischen 10% und 16%, bei DELIVER I nur bei 7,6%. Dementsprechend liegt die absolute Risikodifferenz bei den SIRIUS-Studien zwischen 15,1% und 20%, bei TAXUS-Studien hingegen nur zwischen 8,2% und 12,2%. Grundsätzlich könnten die Restenosehäufigkeiten auch noch durch die unterschiedliche Architektur der BMS beeinflusst sein. Jedoch zeigen die Patientencharakteristika der RCT, dass die Studienpopulationen unterschiedliche Ausgangsrisiken hatten. Bei den SIRIUS-Studien waren die durchschnittlichen Läsionen länger und die Gefäßdurchmesser geringer als bei den TAXUS-Studien und Studien mit nichtpolymerbeschichteten DES. Zum einen stellt sich hinsichtlich der Übertragbarkeit des Nutzens, gemessen anhand der Reduktion des absoluten Risikos, für eine erneute Zielläsionsrevaskularisierung auf die deutsche durchschnittliche Population von PCI-Patienten die Frage, wie hoch hier das durchschnittliche Risiko für erneute Revaskularisierungen, die durch Zielläsionsrestenosen verursacht werden, anzusetzen ist. Zum anderen ist die Frage interessant, welche Prädiktoren geeignet sind, Patienten mit hohem Restenoserisiko zu identifizieren, die von DES besonders profitieren

würden oder umgekehrt Patienten mit besonders geringem Risiko zu identifizieren, bei denen DES kaum Vorteile bringen.

3.6.1. Revaskularisationsraten bei klinischen Alltagspopulationen

Für Deutschland stehen keine Daten aus PCI-Registern über den Zeitraum nach der Entlassung aus der Klinik hinaus zur Verfügung und damit auch nicht zur Häufigkeit erneuter Revaskularisationen. Für andere Länder stehen solche Daten zumindest partiell zur Verfügung. Um Daten zu Revaskularisationsraten innerhalb des ersten Jahres nach Stenting mit BMS zu erhalten, wurden alle identifizierten Publikationen herangezogen, deren Studienpopulation aus unselektierten konsekutiven Patienten, die eine PCI erhalten hatten, bestand. Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein oder mehrere BMS verwendet worden waren, sollte mindestens 70% betragen. Ein routinemäßiger angiografischer Follow-up durfte nicht stattfinden. Hierzu wurden sechs Publikationen identifiziert, zusätzlich wurden die Daten des historischen BMS-Arms aus dem RESEARCH-Register und die Daten des Registers aus Québec (AETMIS 2004) herangezogen. Die Literaturrecherche findet sich im Anhang unter der Überschrift Registerdaten und Restenose. In Tabelle 43 sind Quelle, Studiendesign und Methodik, sowie die Ergebnisse zusammengefasst. Bei drei der acht Publikationen (Clark et al. 2004, McCaul et al. 2004, AETMIS 2004) handelt es sich um Sekundäranalysen von routinemäßig erhobenen Klinik- bzw. Krankenversicherungsdaten. Bei McCaul et al. und AETMIS wurden die Daten einer gesamten Region (Westaustralien bzw. der Provinz Québec in Kanada) erhoben, so dass hier weniger mit Selektionseffekten als an lokalen Zentren zu rechnen ist. Clark et al. untersuchten eine Zufallsstichprobe aus allen Krankenversicherungsdaten von Medicare. Die Analyse war allerdings auf Personen ab dem 65. Lebensjahr beschränkt. Bei den übrigen fünf Publikationen handelte es sich um Single- oder Multizenterregister mit einem bis zu 26 Zentren. Hier besteht eher die Gefahr einer Selektion der Patienten durch bestimmte Versorgungs- oder Überweisungsstrukturen. Grundsätzlich wurden in allen Studien alle konsekutiven PCI-Patienten erfasst. Bei Agema et al. 2004 und Wu et al. 2004 wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt ausgeschlossen, bei Lemos et al. 2004c war das Register auf de-novo-Läsionen beschränkt und bei Kugelmass et al. 2003 waren Patienten mit Läsionen an Bypassgrafts ausgeschlossen. In der Regel wurden Revaskularisationen in den ersten 30 Tagen nach der initialen PCI nicht den durch Restenose bedingten Revaskularisierungen zugeschrieben. In fünf der acht Publikationen konnten die erneuten Revaskularisationen innerhalb des betrachteten Follow-up-Zeitraums von neun Monaten (Agema et al. 2004, Ellis et al. 2004, AETMIS 2004), einem Jahr (Clark et al. 2004, Kugelmass et al. 2003, McCaul et al. 2004, Wu et al. 2004, Lemos et al. 2004c) oder zwei Jahren (McCaul

et al. 2004) nicht nach ihrer Gefäßlokalisierung unterschieden werden. Nur bei Agema et al. 2004, Kugelmass et al. 2003 und Lemos et al. 2004c war das der Fall.

Tabelle 43: Beschreibung von Studien zu Revaskularisationsraten mit BMS in klinischen Alltagspopulationen

Autor, Jahr, Land	Studiendesign+ Methodik	Ein- und Ausschlusskriterien	Zielgrößen	Ergebnisse
Agema 2004, Niederlande	prospektive Multizenterstudie (4) mit konsekutiven Patienten, die PCI erhielten Rekrutierung: 03/1999- 06/2001 n=3177 3509 waren eligibel unabhängiges Komitee bewertet klinische Ereignisse Selektion von Prädiktoren für Restenose mit Cox-Modell	Einschluss: alle konsekutiven Patienten, die PCI erhielten Ausschluss: akuter STEMI	Primäre Zielgröße: Kombination aus Herztod, MI, TVR separate Auswertung der Ereignisse des ersten Monats, Follow-up von mindestens 9 Monaten	99,3% bei Follow-up Median 9,6 Monate. TVR bei 325/3146 (10,3%) bei Gesamtpopulation kombinierte Ereignisse bei den 2340 Patienten mit Stent 9,4% nach 9 Monaten 11,4% nach 12 Monaten
Clark 2004, USA	Sekundäranalyse von Krankenversicherungsdaten aus einer 5%-Zufallsstichprobe aller Medicare-Patienten. n=9868	Alle PCI-Patienten ab 65 Jahre mit PCI zwischen 01/1998-12/1998, die in den 12 Monaten zuvor keine PCI hatten und die die ersten 30 Tage überlebten	primäre Zielgröße: erneute Revaskularisationen von 31 Tagen-1 Jahr nach Indexprozedur Sekundär: Tod, MI, erneuter Klinikaufenthalt, diagnostische Angiografie	Zwischen 1 Monat und 1 Jahr hatten 16,9% eine oder mehrere erneute Revaskularisationen, (13,2 % PCI und 4,9% CABG) davon wurden 85% (14,4%) der klinischen Restenose zugeschrieben. Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die erneute Revask hatten und solche, die keine hatten bezüglich Tod 6,6% vs. 5,7% p>0,05.
Ellis 2004, USA	prospektives Register an einem tertiären Zentrum Rekrutierung:1994-2001 n=5239 Cox-Modell zur Identifikation von Prädiktoren	alle konsekutiven Patienten mit Wohnsitz in den USA. Ausschluss (n=835): kein Behandlungserfolg (Stenose > 50%), Verwendung von „coiled“ Stent, Brachytherapie gleichzeitig, Notfall-CABG vor Klinikentlassung. Mehrstufige Prozeduren oder Stentthrombose innerhalb von 30 Tagen	erneute Revaskularisierungen nach 9 Monaten	13,4% erneute Revaskularisationen nach 9 Monaten
Kugelmass 2003, USA	prospektives Register an vier Zentren Rekrutierung: 07/1999-09/2000 n=3192	alle konsekutiven Patienten mit PCI an nativen Koronarien Ausschluss (n=338) von Patienten mit Bypassgraft und Atherektomie.	erneute Revaskularisierungen TLR: erneute PCI am Segment der Zielläsion TVR: erneute PCI am Zielgefäß, Non-TLR: alle erneuten PCI außerhalb des Segments der Zielläsion. MACE: Tod, MI, erneute PCI, CABG	Nach einem Jahr: TLR: 9,9% TVR: 13,5% alle erneuten Revaskularisationen 24,7%

Tabelle 44: Beschreibung von Studien zu Revaskularisationsraten in klinischen Alltagspopulationen Fortsetzung

Autor, Jahr, Land	Studiendesign+ Methodik	Ein- und Ausschlusskriterien	Zielgrößen	Ergebnisse
McCaul 2004, Australien	Sekundäranalyse der Daten des Gesundheitssystems (alle Klinikaufnahmen und Todesfälle durch jegliche Form der kardiovaskulären Erkrankung sind enthalten) Rekrutierung: 1980-2001 Cox-Modell zur Schätzung des relativen Risikos für erneute Revaskularisation bzw. Tod. CABG n=15330 PCI n=14127	alle PCI und CABG-Prozeduren zwischen 1980 und 2001, identifiziert anhand der „international classification of procedures in medicine“ und anhand von Prozedurenklassifikation nach ICD-Code. Identifikation der Erstprozeduren.	erneute Revaskularisierung (CABG oder PCI) nach CABG oder PCI (getrennt analysiert) Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung (definiert anhand von ICD 9- und ICD 10-Codes. in 5-Jahreskohorten analysiert	erneute Revaskularisationen in den Kohorten mit Stenting 1995-99 (64,9%) und 2000-2001 (90,7%) 1995-99 nach 1 J: 16,25% 1995-99 nach 2 J: 18,43% 2000-01 nach 1 J: 11,38% 2000-01 nach 2 J: 12,35%
Wu 2004, USA	prospektives Multizenterregister zur Qualitätssicherung 26 Zentren Rekrutierung: 1/1999-12/1999 n=3571 Cox-Modell zur Prädiktorensuche für erneute Revaskularisationen	alle PCI-Fälle: PTCA mit und ohne BMS (Anteil mit Stent: 87,7%) Ausschluss: Patienten mit akutem MI (innerhalb von 24h)	erneute Revaskularisationen nach 1 Jahr	Revaskularisationen nach 1J: 577/3571 (16,2%)
Lemos 2004c, Niederlande RESEARCH	prospektive Beobachtungsstudie mit historischer BMS-Kontrolle siehe (Tabelle 34, Tabelle 35, Tabelle 36) BMS n=450	alle konsekutiven Patienten mit de novo-Läsionen bei allen Indikationen von 11/01-4/02	MACE: Tod, MI, klinische TVR	TVR 1 J: 10,9%
AETMIS 2004, Kanada	Sekundäranalyse der Daten aus medizinischadministrativer Datenbank der Kliniken in Québec im Zeitraum 1995-2000 Identifikation der PCI-Patienten anhand der ICD-Codes, Validierung der Datenqualität. n=19348 (6 Monate Follow-up) n=16746 (9 Monate Follow-up)	nicht genannt	erneute Revaskularisationen nach 6 und 9 Monaten	nach 6 Monaten : 9,7% (95%-KI: 8,2-11,6) nach 9 Monaten: 12,8% (95%-KI: 10,4-16,0)

Die Publikationen mit Follow-up-Zeitpunkt nach 9 Monaten (Agema et al. 2004, Ellis et al. 2004, AETMIS 2004) wiesen Revaskularisationsraten von 10,3%, 12,8% und 13,4% auf. Im ersten Fall handelt es sich um TVR, in den beiden anderen Fällen um alle Revaskularisierungen. Die übrigen Studien hatten einen Follow-up von einem Jahr. Berichtet wurden hier alle erneuten Revaskularisationen bzw. aus dem RESEARCH-Register klinische TVR. Die Häufigkeiten betrugen 10,9%, 11,4%, 16,2%, 16,3%, 16,9% und 24,7%. Beim vergleichswisen hohen Wert von 24,7% bei Kugelmass et al. 2003 betrug die TLR-Rate nur 9,9%.

In klinischen Alltagspopulationen aus den Niederlanden, den USA, Kanada und Australien sind die Revaskularisationsraten zwischen ca. 11% und 17% (alle Revaskularisationen) nach einem Jahr eher in der Größenordnung des BMS-Arms der TAXUS-Studien, während die Studienpopulation der SIRIUS-Studien ein höheres Restenoserisiko aufwies als die klinischen Alltagspopulationen. Dementsprechend läge bei einer entsprechend den Ergebnissen der Metaanalyse relativen Risikoreduktion von 70% ($RR=0,3$) die durchschnittlich zu erwartende absolute Risikoreduktion durch DES in der klinischen Alltagspopulation eher zwischen 8% und 12%.

3.6.2. Prädiktoren für erneute Revaskularisierungen

Um Subgruppen zu identifizieren, die ein hohes oder sehr niedriges Restenoserisiko und Risiko für eine erneute Revaskularisierung aufweisen, werden bei randomisierten klinischen Studien und bei Registern mit großen Studienpopulationen Subgruppenanalysen durchgeführt und um Prädiktoren zu erhalten, die gegenüber Störgrößen adjustiert sind, Regressionsmodelle angewendet. Für die Identifikation von Prädiktoren von erneuten Revaskularisationen wurden neben Registern auch klinische Studien eingeschlossen, die keinen routinemäßigen angiografischen Follow-up hatten oder bei denen Routineangiografien nur bei einer Subpopulation durchgeführt worden waren, die nicht mehr als 20% der Patienten umfasste oder bei denen die Ergebnisse für die Subgruppe mit ausschließlich klinischem Follow-up getrennt berichtet wurden.

Neben den in Tabelle 43 und Tabelle 44 oder früher bereits beschriebenen Studien von Agema et al. 2004, Ellis et al. 2004, Wu et al. 2004 wurden weitere drei Publikationen zur Fragestellung der Identifikation von Subgruppen mit verschiedenen Restenoserisiken aufgenommen. Die Publikation von Greenberg et al. 2004 stellt keine Primärstudie dar, verwendet die Daten von Cutlip et al. 2002, gibt jedoch eine zusätzliche stratifizierte Darstellung der Restenosewahrscheinlichkeit in verschiedenen Subgruppen. Da Datenbasis und Analysemethoden bei Cutlip et al. 2002 dargestellt sind, erfolgt keine

Beschreibung des Reviews von Greenberg et al. 2004. Die folgende Tabelle stellt Studiendesign und Methodik der beiden weiteren Publikationen dar.

Tabelle 45: Studien zur Prädiktion von erneuten Revaskularisationen, Studiendesign

Quelle	Cutlip 2002, USA	Singh 2005, international
Fragestellung und Studiendesign	Untersuchung von klinischer Restenose nach Stentimplantation in großer Studienpopulation Datenpooling von 6 randomisierten klinischen Studien und den assoziierten nichtrandomisierten Registern,	Bestimmung der TVR-Raten und der Prädiktoren für TVR aus klinischen und angiografischen Variablen aus den Daten der PRESTO-Studie
Intervention	Patienten erhielten ≥ 1 Stent der 2. Generation (6 verschiedene) oder den Palmaz-Schatz-Stent. Routinemäßige Applikation mit hohem Druck (≥ 12 atm), medikamentöse Thromboseprophylaxe mittels 4 Wochen Ticlopidin 250 mg zweimal täglich und Aspirin ohne zeitliche Begrenzung.	Einfluss von Tranilast (oralen Entzündungshemmer) auf die Restenose nach PCI mit oder ohne BMS Aspirin und Thienopyridinen zur Thromboseprophylaxe
Zielgrößen	TLR: jede erneute Revaskularisierung (PCI oder CABG), die nach mehr als 30 Tagen auftrat, mit ischämischen Symptomen verbunden war mindestens 50%-DS aufwies oder 70% ohne klinische Symptome TVR: jede erneute Revaskularisierung (PCI oder CABG), an TLR oder in Segment des Zielgefäßes TVF: TVR Tod oder MI des Zielgefäßes nach 30 Tagen	MACE: Tod, MI, ischämieinduzierte TVR
Follow-up	1 Jahr	nach 9 Monaten
Methodik	Auswertung durch das gleiche Angiografielabor in allen Studien. Bewertung der klinischen Ereignisse durch unabhängiges Komitee.	Ischämieinduzierte TVR: Intervention (außer Radiotherapie) wegen Brustschmerz oder positivem Ischämietest). Bewertung der klinischen Ereignisse durch unabhängiges Komitee.
Outcomemessung	Angiografischer Follow-up bei 1959 (31,7%) Patienten mit einer Läsion, getrennt berichtet	Angiografischer Follow-up bei Subpopulation von 2018 (17,6%) Patienten
Studienpopulation	Patienten: n=6186 Läsionen n=6219 Rekrutierung: 9/1995-3/1999 keine Angaben über Einschlusskriterien	Patienten n=11484 alle Patienten > 19 Jahre für elektive oder Notfall-PTCA mit oder ohne Stenting, de novo-Läsionen, Restenose-Läsionen und Läsionen in Bypassgrafts erlaubt., keine Einschränkungen bei RVD oder Läsionslänge Ausschluss bei NQWMI innerhalb 48 h vor Intervention, PCI innerhalb der letzten 3 Monate oder weitere Stents oder Radiotherapie innerhalb der letzten 9 Monate vor Intervention
Statistische Analyse	Logistisches Regressionsmodell mit TLR als Zielgröße nur mit Patienten mit ausschließlich klinischem Follow-up Schrittweise Regressionsanalyse, kollineare Variablen wurden in getrennten Modellen getestet. Variablen nicht angegeben. Signifikanzniveau von 0,05. Diskrimination mit c-Statistik	Univariates Screening in demografischen Variablen, Patientenmerkmalen, angiografischen Merkmalen auf statistische Signifikanz auf 0,05-Niveau. Schrittweise Regressionsanalyse mit logistischem Modell. (Getestete Variablen angegeben). Goodness of fit mit Hosmer-Lemeshow, Modelldiskrimination mit c-Statistik. Aufteilung der Stichprobe in Probeset (80%) und Validierungsset (20%).

In der Studienpopulation von PRESTO, einem RCT, das die Wirkung des oralen Entzündungshemmers Tranilast auf die klinische Restenose nach PCI untersuchte, war bis auf Patienten mit Nicht-Q-Wellen-Infarkt innerhalb der letzten 48 Stunden, keine Indikationsgruppe ausgeschlossen worden. Diese Studienpopulation liegt insofern näher an der klinischen Alltagspopulation als die Patienten in den RCT zu DES. Die Autoren von PRESTO bemerkten allerdings, dass Patienten mit SVG-Läsionen, Bifurkationen, chronischen Verschlüssen, Läsionen am Hauptstamm und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz – alles Indikationen mit erhöhtem Restenoserisiko – unterrepräsentiert waren. In der Publikation von Cutlip et al. 2002 sind genaue Einschlusskriterien für die Patienten der sechs RCT, die jeweils einen neuen BMS-Typ mit dem Palmaz-Schatz-Stent verglichen, nicht angegeben. Die gepoolte Studienpopulation enthielt auch frühere restenotische Läsionen (11,2%), wies einen Diabetikeranteil von 21% und von Patienten mit instabiler Angina von 42,5% auf. Der Median des Referenzdurchmessers betrug 2,94 mm, die mediane Läsionslänge 11,04 mm. Bei Wu et al. 2004 und Ellis et al. 2004 konnte bei der Zielgrößenmessung nicht zwischen TVR, TLR oder Revaskularisierungen an anderen Gefäßen unterschieden werden. Bei Ellis et al. 2004 wurde anhand einer Subgruppe von 100 (von 702) Patienten mit Restenosen, für die Angiogramme zur Verfügung standen, festgestellt, dass bei Patienten mit Stenting an einer Läsion 90,4% (95%-KI: 82,1-98,7), bei Stenting an mehreren Läsionen 83,3% (95%-KI: 72,2-94,4) der Revaskularisierungen aufgrund von In-stent-Restenosen vorgenommen wurden.

In Tabelle 46 und Tabelle 47 sind die identifizierten Prädiktoren angegeben. Da der Follow-up-Zeitraum nicht sehr unterschiedlich ist und angenommen werden kann, dass TLR, TVR und alle Revaskularisierungen sich innerhalb des ersten Jahres noch nicht allzu sehr unterscheiden, wird hier nicht weiter nach diesen Unterschieden in den Zielgrößen stratifiziert.

Tabelle 46: Studien zur Prädiktion von erneuten Revaskularisationen, Ergebnisse

	Agema 2004	Cutlip 2002	Ellis 2004
Definition klinische Restenose	TVF: Herztod, MI wegen Zielgefäß, TVR TVR	TLR, TVR, TVF	keine
Population	nur Subgruppe mit Stents n=2340	nur Subgruppe ohne Angiografie im FU n=4749	alle n=5239
Zielgröße der Prädiktion	TVF, TVR nach 1 Jahr	TLR nach 1 Jahr	Revaskularisierung nach 9 Monaten
Signifikante Prädiktoren im multivariaten Modell			
Patientencharakteristika	TVF:	Diabetes OR=1,49 (1,16-1,92)	Alter* OR=0,985 (0,978-0,993)
Effektschätzer (95%-KI)	periphere Gefäßerkrankung RR=2,24 (1,31-3,82)	Instabile Angina OR=1,34 (1,06-1,69)	Raucher OR=0,75 (0,59-0,95)
	TVR:	Bluthochdruck OR=1,27 (1,01-1,61)	Instabile Angina OR=1,43 (1,21-1,71)
	Diabetes RR=1,52 (0,99-2,12)	Früherer MI OR=0,70 (0,54-0,90)	
	früherer MI RR=0,68 (0,47-0,98)	Raucher OR=0,64 (0,47-0,88)	
Gefäßcharakteristika	TVF:	MLD pro mm (nach Intervention)	RVD OR=0,64 (0,55-0,75)
	Stentlänge RR=1,02 (1,01-1,03)	OR=0,39 (0,29-0,51)	Läsionslänge OR=1,022 (1,013-1,032)
	größerer MLD RR=0,65 (0,44-0,96)	RVD pro mm OR=0,48 (0,40-0,59)	Ostial OR=1,56 (1,28-1,91)
	Mehrgefäßerkrankung	Stentlänge pro 5 mm OR=1,06 (1,03-1,10)	Restenotische Läsion
	RR=1,53 (1,10-2,12)	Läsionslänge pro 5 mm	OR=1,65 (1,19-2,28)
	TVR:	OR=1,11 (1,04-1,17)	Anzahl erkr. Gefäße OR=1,18 (1,06-1,31)
	Mehrgefäßerkrankung	Vorbehandlung MLD OR=0,66 (0,49-0,88)	SVG OR=1,47 (1,12-1,93)
	RR=1,37 (0,96-1,95)		LAD OR=1,22 (1,03-1,44)
	Stentlänge RR=1,01 (1,01-1,02)		
	größerer MLD RR=0,50 (0,32-0,78)		
Diskrimination des Modells: c-Statistik	nicht angegeben	0,68	0,65

* keine Angabe der Einheit

Tabelle 47: Studien zur Prädiktion erneuter Revaskularisationen Fortsetzung

	Singh 2005	Wu 2004
Definition klinische Restenose	TVR	keine
Population	Modellpopulation und Validierungspopulation (mit Stent in de novo Läsion) n=11484	alle n=3571
Zielgröße der Prädiktion	TVR nach 9 Monaten	Revaskularisierung nach 1 Jahr
Signifikante Prädiktoren		
Patientencharakteristika	In US-Zentrum behandelt OR= 1,365 (1,190-1,566) Alter OR=0,987 (0,981-0,993) pro Jahr Raucher OR=0,722 (0,611-0,853) Bluthochdruck OR=1,232 (1,074-1,413) Diab: nur Diät/keine Behndl. vs. keine Behndl. OR=1,088 (0,85-1,392) Diab: insulin/orale Med vs. keine Diab OR=1,530 (1,220-1,920) Diab: orale Med vs. keine Diab OR=1,184 (1,184-1,425) frühere CABG OR=1,393 (1,180-1,644) periphere Gefäßerkrankung OR=1,314 (1,035-1,667) Instabile Angina OR=1,446 (1,267-1,650)	Stabile Angina vs. keine Angina HR=1,27 (1,03-1,57) früherer MI HR=0,77 (0,2-0,96) Kreatinin>1,2mg/dL HR=0,74 (0,56-0,98)
Gefäßcharakteristika	Läsionslänge >20/<20 mm OR=1,467 (1,233-1,745) ISR-Läsion OR=2,050 (1,721-2,442) Ostial OR=1,455 (1,185-1,787) Stent OR=0,840 (0,719-0,981) LAD vs. andere OR=1,260 (1,059-1,374) Ein- vs. Mehrgefäß OR=0,580 (0,511-0,659) Rotablator OR=1,424 (1,097-1,848)	Stentlänge pro mm HR=1,01 (1,002-1,02) Mehrgefäßerkrankung HR=1,36 (1,12-1,66)
Diskrimination Modell c-Statistik	Validierungsset: 0,64 (0,60-0,67)	0,85 (0,82-0,87)

Die Anzahl statistisch signifikanter Prädiktoren hängt stark von der Stichprobengröße ab, dementsprechend wurden in der kleinsten Studienpopulation von Agema et al. 2004 fünf Prädiktoren identifiziert, in der größten Studienpopulation von Singh et al. 2005 13 Prädiktoren. In drei der fünf Studien war der Prädiktor mit dem höchsten Risiko das Vorhandensein einer Diabetes-mellitus-Erkrankung, definiert als Behandlung mit oraler Medikation oder Insulinabhängigkeit. Die HR bzw. OR lag zwischen 1,49 und 1,53. In den beiden anderen Studien (Wu et al. 2004, Ellis et al. 2004) war Diabetes kein Prädiktor. Ellis et al. berichteten, dass Diabetes als univariate Variable signifikant war und gleichzeitig mit allen Variablen außer mit Lokalisation der Läsion im Ostium oder in der

LAD korrelierte und dann im multivariaten Endmodell nicht mehr enthalten war, d. h. dass der Effekt von Diabetes durch die anderen im Modell enthaltenen Variablen erklärt werden konnte. Mehrgefäßerkrankung bzw. die Anzahl erkrankter Gefäße war ebenfalls in vier Studien mit höherem Risiko für Revaskularisationen verbunden. In allen Studien waren Stent- oder/und Läsionslänge ein Prädiktor und in drei Studien außer Singh et al. 2005 auch ein direktes (RVD) oder indirektes Maß des Gefäßdurchmessers (MLD), wobei sich das Risiko für Revaskularisationen bei zunehmender Läsionslänge vergrößerte und mit zunehmendem Gefäßdurchmesser verringerte. Bei Singh et al. war das Merkmal Gefäßdurchmesser nicht im Modell getestet worden, da es nur für die Subgruppe der Patienten mit angiografischem Follow-up zur Verfügung stand. Bei Wu et al. 2004 ist nicht entnehmbar, ob dieses Merkmal verfügbar war und getestet wurde. Weitere signifikante Prädiktoren bei Charakteristika der Läsionen waren ostiale Lokalisation OR=1,455 bzw. 1,56, restenostische Läsion OR=1,65 bzw. 1,455, Lokalisation in der LAD OR=1,22 bzw. 1,26, Lokalisation in einem SVG OR=1,47 und Verwendung eines Rotablaters OR=1,424. Bei Singh et al. 2004 hatten Patienten mit Stent im Vergleich zu Patienten mit Ballondilatation ein verringertes Risiko OR=0,84 für eine Restenose. Merkmale, die mit einem höheren Schweregrad kardiovaskulärer Erkrankung verbunden waren, erwiesen sich hingegen als Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko: Instabile Angina mit OR=1,34; OR=1,43 bzw. OR=1,446 frühere Bypassoperation OR=1,393, Vorhandensein einer peripheren Gefäßerkrankung OR=1,214, erhöhter Blutdruck OR= 1,27 bzw. OR=1,232. In drei Studien (Agema et al. 2004, Cutlip et al. 2002, Wu et al. 2004) war bei Patienten mit früherem Myokardinfarkt ein verringertes Risiko für eine klinische Restenose assoziiert: RR=0,68, OR=0,70, OR=0,77. Cutlip et al. 2002 erklären diese Assoziation mit dem Vorhandensein eines klinisch stummen, kollateralisierten oder nicht vitalen Areals bei dem eine Restenose klinisch nicht wirksam wird, als mit einer tatsächlich verminderten Restenosehäufigkeit. Auch Rauchen ging in drei Studien mit einem verminderten Restenoserisiko einher: OR=0,64; OR=0,722; OR=0,75. Dieser Zusammenhang wurde von Cohen et al. 2001 näher analysiert und durch Vergleich des Einflusses des Rauchstatus auf klinische und angiografische Restenose festgestellt, dass sich das Ausmaß der angiografischen Restenose zwischen Rauchern und Nichtrauchern nicht unterschied, jedoch die Häufigkeit mit der Raucher zu einer erneuten Revaskularisation überwiesen wurden, geringer war. Der Rauchstatus könnte deshalb in Registerdaten oder Beobachtungsstudien im Hinblick auf die Zielgröße klinische Restenose als verzerrende Störgröße wirken. Höheres Alter verminderte in zwei Studien (Ellis et al. 2004, Singh et al. 2005) ebenfalls das Risiko für eine klinische Restenose. Als mögliche Erklärung wurde hier diskutiert, dass ältere Menschen physisch weniger aktiv seien und deshalb

Anginasymptome nicht bemerken, die aktivere Menschen bemerkten und zum Arztbesuch veranlassen würden. Interessant für die Übertragbarkeit US-amerikanischer Studien auf europäische Kontexte ist, dass Patienten in US-amerikanischen Zentren, die etwa 44% der gesamten Studienpopulation ausmachten, in der PRESTO-Studie (Singh et al. 2005) ein erhöhtes Risiko $OR=1,3$ für eine klinische Restenose gegenüber Zentren in anderen Teilen der Welt (Europa, Kanada, Australien) hatten. Eine mögliche Erklärung wäre, dass in amerikanischen Kliniken forcierte Interventionsstrategien angewendet werden als in Europa, Kanada und Australien. Wenn man die jährliche Anzahl PCI pro Million Einwohner als Maß für die Tendenz zur Intervention nimmt, könnte die Übertragbarkeit US-amerikanischer Studien auf den deutschen Kontext trotzdem gegeben sein, da in Deutschland mit ca. 2500 (Jahr 2002) PCIs pro Million Einwohner im Jahr die höchsten Interventionsraten zu verzeichnen sind (Bruckenberg 2004). In den USA wurden 2003 ca. 2300 PCI pro Million Einwohner (667 000/ 290 Mio.) durchgeführt. Der europäische Durchschnitt betrug 2002 ca. 1240 pro Million Einwohner (Bruckenberg 2004).

In Tabelle 48 sind die verschiedenen Restenoseraten stratifiziert nach Diabetesstatus, Läsionslänge und Gefäßdurchmesser berechnet nach dem Regressionsmodell von Cutlip et al. 2002 angegeben. Wahrscheinlichkeiten bis 10% sind grau unterlegt.

Tabelle 48: Prädizierte klinische Restenoseraten nach Stenting mit BMS als Funktion der Läsionslänge, des Durchmessers des Referenzgefäßes und Diabetes aus Greenberg 2004

Gefäß- durchmesser (mm)	Läsionslänge (mm)						
	10	15	20	25	30	35	40
Diabetiker							
2,5	18%	21%	24%	28%	33%	38%	45%
3,0	12%	14%	16%	18%	21%	25%	29%
3,5	8%	9%	10%	12%	14%	16%	19%
4,0	5%	6%	7%	8%	9%	10%	12%
Nichtdiabetiker							
2,5	11%	13%	15%	18%	21%	24%	28%
3,0	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%
3,5	5%	5%	6%	7%	9%	10%	12%
4,0	3%	4%	4%	5%	6%	6%	7%

Nach Regressionsmodell von Cutlip et al. 2002

In Tabelle 49 sind die Patientensubgruppen aus der Studie von Ellis et al. 2004 angegeben, die nach dem Regressionsmodell Revaskularisationsraten von 10% und weniger aufweisen, daneben sind die in der Studienpopulation beobachteten Häufigkeiten angegeben.

Tabelle 49: Subpopulationen mit Revaskularisationsrisiko von bis zu 10%, vorhergesagte und beobachtete Werte nach Ellis 2004

Gefäßdurchmesser	3,01-3,50			>3,50		
Läsion, Läsionslänge (mm)	n	Modell	beobachtet	n	Modell	beobachtet
alle Patienten mit Risiko <10%	1523	12,2	12,1 (10,5-13,8)	976	8,7	8,9 (7,1-10,7)
1 Läsion, < 5 mm				112	7,1	8,9 (3,6-14,3)
1 Läsion, 5,1-10 mm				247	7,6	8,5 (5,0-12,0)
1 Läsion 10,1-15 mm				197	8,6	6,6 (3,1-10,1)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, < 5 mm				52	5,4	7,7 (0,2-15,2)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, 5,1-10 mm				155	5,9	4,5 (1,2-7,8)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, 10,1-15 mm				145	6,5	4,8 (1,3-8,4)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, keine instabile AP, < 5 mm	34	6,3	5,9 (0,0-17,3)	24	4,6	0,0 (0,0-12,5)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, keine instabile AP, 5,1-10 mm	149	6,9	4,0 (0,8-7,2)	68	5,0	2,9 (0,0-7,1)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, keine instabile AP, 10,1-15 mm	93	7,6	3,2 (0,0-7,3)	72	5,5	8,3 (1,8-14,9)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, kein Diabetes, < 5 mm	60	7,4	8,3 (1,1-15,5)	44	5,4	4,5 (0,0-11,0)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, kein Diabetes, 5,1-10 mm	225	7,9	6,2 (3,0-9,4)	121	5,8	5,8 (1,6-10,0)
1 Läsion, de novo, nativ, nonostial, kein Diabetes, 10,1-15 mm	148	8,7	6,1 (2,2	111	6,4	3,6 (0,1-7,1)

n=Anzahl, nativ= natives Gefäß, AP= Angina pectoris Modell= mittels Modell geschätzt beobachtet=bei den entsprechenden Subgruppen in der Studienpopulation beobachteter Wert mit 95%-KI

In Tabelle 50 sind die beobachteten Revaskularisierungsraten in der gesamten Studienpopulation von Ellis et al. 2004 angegeben, stratifiziert nach den im Regressionsmodell von Ellis et al. 2004 identifizierten Prädiktoren Anginastatus, Läsionslänge und Gefäßdurchmesser.

Tabelle 50: Beobachtete Revaskularisationsraten (%) bei Patienten mit de novo Läsionen nach 9 Monaten aus Ellis et al. 2004

Gefäßdurchmesser (mm)	Läsionslänge (mm)		
	<10	10-20	>20
Stabile Angina(n=1755)			
<2,75	13,7	21,9	24,5
2,75-3,25	7,4	9,1	16,5
>3,25	5,9	8,0	17,9
Instabile Angina (n=2906)			
<2,75	15,2	22,2	20,2
2,75-3,25	12,8	17,0	23,7
>3,25	11,6	10,0	19,6

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die identifizierten Prädiktoren, zumindest jeder einzeln, das Risiko für eine klinische Restenose maximal verdoppeln. Die Diskriminationsfähigkeit der Modelle, zwischen Patienten mit und ohne Restenose zu unterscheiden, war mit Werten der c-Statistik um 0,65 in den meisten Modellen mittelmäßig. Eine Validierung in anderen Populationen wurde für kein Modell durchgeführt. Nur bei Singh et al. 2005 wurde ein Teil des Datensatzes zur Validierung verwendet. Die meisten Prädiktoren waren jedoch schon in früheren Studien ebenfalls identifiziert worden. So lassen sich zwar generell erhöhte Risiken für Patienten mit langen Läsionen, kleinen Gefäßen und weiteren Prädiktoren feststellen, zuverlässige Aussagen zur Prognose der Restenose für individuelle Patienten sind jedoch nicht möglich.

3.7. Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen zur - medizinischen Wirksamkeit

Mit Ausnahme der ARTS II-Studie, die DES mit Bypasschirurgie vergleicht, wurden nur Publikationen und den Einschlusskriterien entsprechende Kongresspräsentationen (Veröffentlichung des Studiendesigns in einer Fachzeitschrift mit Peer-Review-Verfahren) identifiziert, die die medizinische Sicherheit und Wirksamkeit von DES im Vergleich zu BMS untersuchten. Zwei während der Berichterstellung publizierte RCT (ISAR-DESIRE, TAXI), die den TAXUS™-Stent mit dem Cypher™-Stent verglichen, konnten nicht mehr in die Informationssynthese aufgenommen werden.

3.7.1. Indikationen mit Evidenz aus randomisierten klinischen Studien

Randomisierte klinische Studien gibt es nur für Patienten mit stabiler, instabiler und stummer Ischämie mit normaler oder leicht eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels ($EF \geq 30\%$) ohne schwere Komorbiditäten mit einer zu behandelnden De-novo-Läsion. Patienten mit akutem STEMI waren ausgeschlossen, komplexe Läsionen mit Kalzifizierungen, Bifurkationen, ostialer Lokalisation oder chronischen Okklusionen und Stenosen am ungeschützten linken Hauptstamm ebenfalls. Zum Vergleich DES vs. BMS bei der o. g. Patientengruppe wurden zehn RCT identifiziert, für die eine Metaanalyse hinsichtlich der klinischen Parameter Mortalität, des Auftretens von Stentthrombosen Myokardinfarkten, der TLR, der TVR und der kombinierten Ereignisrate, sowie der angiografischen Parameter der binären Restenoserate und des späten Lumenverlusts (late lumen loss) durchgeführt wurde. Insgesamt umfasste die Analyse 5036 Patienten in beiden Behandlungsarmen. Außerdem wurde eine Metaanalyse für die Subgruppe der Diabetiker aus den RCT für die Parameter TLR, kombinierte Ereignisrate und binäre Restenoserate aus maximal fünf RCT mit 765 Patienten durchgeführt.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen DES und BMS konnten bei den klinischen Parametern nur für erneute Revaskularisierungen, sowohl TLR als auch TVR, und für die durch die Unterschiede durch erneute Revaskularisierungen bedingten kombinierten Ereignisraten nach einem Jahr und nach zwei Jahren festgestellt werden. Nach einem Jahr betrug das RR des DES-Arms gegenüber dem BMS-Arm für eine TLR für die Metaanalyse von Sirolimus-freisetzenden Stents (SES), Paclitaxcel-freisetzenden Stents (PES) mit und ohne Polymer zusammen 0,3 (95%-KI: 0,20-0,44), was einer Risikoreduktion von 70% entspricht. Bei Analyse der Subgruppen der DES wiesen nichtpolymerbeschichtete Paclitaxelstents eine geringere Wirksamkeit mit $RR = 0,66$ (95%-KI: 0,38-1,16) und keine statistische Signifikanz des Effekts auf. Für die Metaanalyse nach zwei Jahren standen

nur noch RCT mit polymerbeschichteten DES zur Verfügung. Das relative Risiko betrug 0,3 (95%-KI: 0,23-0,38). Die entsprechenden Werte für die TVR nach einem Jahr zeigen erwartungsgemäß eine etwas geringere Wirksamkeit mit $RR=0,39$ (95%-KI: 0,27-0,56) und nach zwei Jahren ein $RR=0,42$ (95%-KI: 0,34-0,51). Eine Überschätzung der Wirksamkeit bei der Vermeidung erneuter Revaskularisationen in den RCT gegenüber der Population der PCI-Patienten im klinischen Alltag durch die Routineangiografien im Studienprotokoll ist wahrscheinlich. Soweit Ergebnisse aus Subpopulationen mit und ohne Angiografie in SIRIUS und TAXUS IV berichtet wurden, war das Ausmaß der Überschätzung moderat: Das relative Risiko der TLR betrug 0,26 mit Routineangiografie und 0,31 ohne Angiografie bei TAXUS IV.

In SIRIUS und TAXUS IV wurden Subgruppenanalysen für die Zielgröße TLR für Patienten mit hohem bzw. geringem Restenoserisiko stratifiziert anhand von Gefäßdurchmesser, Läsionslänge und Status hinsichtlich Diabetes durchgeführt. Die Wirksamkeit von DES gegenüber BMS war in allen Subgruppen ähnlich. Die relativen Risiken in den verschiedenen Subgruppen bewegten sich bei TAXUS IV von 0,23-0,33 und bei SIRIUS von 0,17-0,32.

Die angiografischen Parameter „binäre Restenoserate“, die den Anteil der Patienten mit einer Restenose $\geq 50\%$ angibt und der „späte Lumenverlust“ (postprozeduraler minimaler Gefäßdurchmesser minus minimaler Gefäßdurchmesser nach Follow-up) nach sechs bzw. acht oder neun Monaten unterschieden sich ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von DES. Das relative Risiko für eine binäre Restenose von DES-Arm gegenüber BMS-Arm der RCT mit Angiografie nach sechs Monaten (RAVEL, TAXUS I, TAXUS II, ASPECT, ELUTES) betrug 0,32 (95%-KI: 0,18-0,57). Bei den RCT mit Angiografie nach acht oder neun Monaten (SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, TAXUS IV, DELIVER I) waren die Verhältnisse ähnlich $RR=0,26$ (95%-KI: 0,13-0,50). Es bestand beträchtliche Heterogenität zwischen SES, PES mit und ohne Polymer. Das RR für SES ($RR=0,02$ 95%-KI: 0,0-0,25 bzw. 0,16 95%-KI: 0,19-0,46) war niedriger als für PES mit Polymer ($RR=0,32$ 95%-KI: 0,19-0,52 bzw. $RR=0,30$ 95%-KI: 0,19-0,46) und letzteres niedriger als für PES ohne Polymer ($RR=0,43$ 95%-KI: 0,20-0,93 bzw. $RR=0,74$ 95%-KI: 0,51-1,09). Entsprechendes gilt für die Differenz des späten Lumenverlustes zwischen DES- und BMS-Arm (siehe Abb. 21 und Abb. 23).

Die Unterschiede zwischen DES- und BMS-Arm bei den seltenen Ereignissen Mortalität, Myokardinfarkten (Q-Wellen- und Nicht-Q-Wellen-Infarkte) und Stentthrombosen waren auch in den Metaanalysen zu keinem der angegebenen Follow-up-Zeitpunkte (30 Tage, ein Jahr, zwei Jahre) statistisch signifikant. Das relative Risiko der Mortalität von DES-

gegenüber BMS-Arm bewegte sich zwischen $RR=0,86$ (95%-KI: 0,29-2,51) und $RR=1,09$ (95%-KI: 0,67-1,76), von Myokardinfarkten zwischen $RR=0,87$ (0,63-1,20) und $RR=1,00$ (0,43-2,37), bei Stentthrombosen $RR=0,94$ (0,43-2,05) und $RR=1,68$ (0,73-3,87).

Die kombinierte Ereignisrate war in den verschiedenen Studien unterschiedlich definiert, Abweichungen gab es vor allem bei der Definition des Todes als Herztod oder als Gesamtmortalität und bei den einbezogenen Revaskularisierungen, wo entweder TLR oder TVR einbezogen wurden. Die Metaanalyse der kombinierten Ereignisrate nach einem Jahr ergab ein relatives Risiko von DES gegenüber BMS von 0,47 (95%-KI: 0,38-0,57). Die entsprechenden Werte für die DES-Subgruppen waren: SES $RR=0,37$ (95%-KI: 0,29-0,47), PES mit Polymer $RR=0,50$ (95%-KI: 0,40-0,63), PES ohne Polymer 0,73 (95%-KI: 0,51-1,06).

Eine Metaanalyse aus verschiedenen Studien für Subgruppen war nur für Diabetiker ansatzweise möglich. Daten zu Diabetikern waren in sechs RCT (RAVEL, SIRIUS, C- und E-SIRIUS, TAXUS II und TAXUS IV) für binäre Restenoserate, späten Lumenverlust, Zielläsionsrevaskularisierungen und kombinierte Ereignisraten berichtet worden, wobei jedoch stets nur über einen Teil der angegebenen Parameter berichtet wurde. Insgesamt entspricht die Wirksamkeit von DES bei Diabetikern der Gesamtpopulation. Das relative Risiko für TLR von DES gegenüber BMS nach neun Monaten (2 RCT $n=597$) betrug 0,32 (95%-KI: 0,19-0,53). Zu Mortalität, Stentthrombosen und Myokardinfarkten waren keine Daten verfügbar.

3.7.2. Indikationen mit Evidenz aus Registern oder prospektiven Beobachtungsstudien

Es wurden 21 Publikationen zu Registern und prospektiven Beobachtungsstudien zur Sicherheit und / oder Wirksamkeit der Behandlung mit DES entweder bei einem unter Alltagsbedingungen gefundenen breiten Identifikationsspektrum oder bei speziellen Indikationen, die noch nicht in RCT untersucht worden waren, identifiziert. Zum Teil war eine historische BMS-Vergleichsgruppe vorhanden, die unmittelbar vor dem Erhebungszeitraum der DES-Kohorte rekrutiert worden war. In 18 Publikationen bestand die Intervention aus einem oder mehreren Cypher™-Stents. Der maximale Follow-up-Zeitraum betrug ein Jahr (sieben Publikationen). Abgesehen von den Publikationen zum deutschen Cypher™-Register, handelte es sich überwiegend um Single-Center-Studien und vier weitere Studien mit 2-5 Zentren. Die Stichprobengröße reichte von 12 bis 3579 Patienten, hatte bei elf Publikationen weniger als 100 Patienten. Für die größte Studienpopulation aus dem deutschen Cypher™-Register war nur über den Zeitraum bis zur Klinikentlassung berichtet worden.

3.7.2.1. Alle Indikationen und alle de novo-Indikationen

Von den vier hier vorgestellten Studien waren zwei (Jeremias et al. 2004 und Zahn et al. 2004b) aufgrund des kurzen Follow-ups von bis maximal 30 Tagen nur zur Beantwortung der Frage zur unmittelbaren Sicherheit des Stentings mit DES geeignet. Es waren ausschließlich Cypher™-Stents untersucht worden. Bei Jeremias et al. 2004 beschränkte sich die Fragestellung auf das Auftreten von Stenthrombosen. In den vier vorliegenden Studien war die Inzidenz von Stenthrombosen zwischen 0,2 und 1,1% im Rahmen der aus den RCT bekannten Größenordnung. Durch die angegebenen Patientencharakteristika kann angenommen werden, dass es sich nicht um eine Selektion besonders günstiger Risiken handelt, auch wenn nicht davon ausgegangen werden kann, dass es sich um völlig unselektierte repräsentative Stichproben der klinischen Gesamtpopulation handelt. Da beim Deutschen Cypher™-Register Validierungsmaßnahmen fehlen, lässt sich eine Unterschätzung hier nicht ausschließen.

Die kurzfristigen MACE-Inzidenzen von 2,2-3% entsprechen den Inzidenzen in SIRIUS und TAXUS IV (2,4% und 2,9%). Die MACE-Inzidenz bei Goy et al. 2004 nach 7 Monaten von 3,8% und bei Lemos et al. 2004c von 9,7% in der DES-Gruppe und von 14,8% in der BMS-Gruppe nach 12 Monaten, stehen der der 9-Monats-MACE aus SIRIUS von 8,6% für DES und 21,0% für BMS und der MACE nach 12 Monaten von 9,7% für DES und 24,8% für BMS gegenüber. In der einzigen Studie mit BMS-Vergleichsgruppe von Lemos et al. 2004c zeigten sich wie in den RCT keine statistisch signifikanten Unterschiede in der 30 Tage-MACE zwischen DES und BMS, jedoch eine statistisch signifikante adjustierte Risikoreduktion für MACE und speziell für die klinische TVR nach 12 Monaten für die DES-Gruppe: MACE RR=0,63 (95%- KI: 0,44-0,89), TVR RR=0,35 (95%- KI: 0,21-0,57).

Ergebnisse mit mittel- bis längerfristigem Follow-up lagen nur für insgesamt 690 DES-Patienten aus zwei Single-Center-Studien vor. Eine Generalisierbarkeit auf die betroffene Gesamtpopulation erscheint daher nicht gegeben. Verzerrungen durch Selektion können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse differierten, abgesehen vom geringeren TVR-Anteil in der BMS-Gruppe in der Beobachtungsstudie von Lemos et al. 2004c, nicht von den Ergebnissen der großen RCT.

3.7.2.2. Indikationen „akutes Koronarsyndrom“ und „STEMI“

Es lagen nur zwei Studien mit insgesamt 870 Patienten vor, davon 387 Patienten mit DES. Dabei war der Follow-up-Zeitraum der Studie von Lemos et al. 2003 zum akuten Koronarsyndrom auf 30 Tage beschränkt. In beiden Studien war bei der MACE nach 30

Tagen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DES- und BMS-Gruppe feststellbar: ACS 6,1% vs 6,6% $p=0,85$ und STEMI 7,5 bzw. 10,4% $p=0,4$. Das gleiche gilt für Stentthrombosen 0,6% (DES) vs 1,7% (BMS) $p=0,41$ bzw. in der STEMI-Population 0% (DES) vs 1,6% (BMS) $p=0,1$. Die absoluten Werte der MACE-Inzidenzen lagen entsprechend des erhöhten Mortalitäts- und Myokardinfarktrisikos in diesen Populationen deutlich höher als in den RCT. Im Regressionsmodell mit Zielgröße 30-Tage-MACE bei der ACS-Population hatte die Verwendung von DES keinen Einfluss, hingegen erwiesen sich bekannte Faktoren wie Mehrgefäßerkrankung, kardiogener Schock und akuter Myokardinfarkt bei Präsentation als Prädiktoren für ein MACE-Ereignis.

In der Studie zum akuten STEMI war die MACE-Inzidenz nach zehn Monaten in der DES-Gruppe signifikant niedriger als in der BMS-Gruppe 9,4% vs. 17% $p<0,02$. Der Unterschied war primär auf die unterschiedliche Inzidenz für TVR zurückzuführen: 1,1% vs. 8,2% $p<0,01$. Die adjustierte Hazard Ratio betrug 0,21 (95%-KI: 0,06-0,74). Als Prädiktoren im multivariaten Regressionsmodell mit Zielgröße MACE nach zehn Monaten, erwies sich die Zugehörigkeit zur DES-Gruppe als signifikanter Prädiktor, der mit einem verringerten Risiko für ein MACE-Ereignis assoziiert war. $HR=0,53$ (95%-KI: 0,29-0,95).

In beiden Studien wurde zwar durch die Verwendung von multivariaten Regressionsmodellen versucht, die Effektschätzer gegenüber Verzerrungen durch ungleiche Verteilung von Risikofaktoren in DES- und BMS-Gruppe zu adjustieren. Allerdings ist unklar, ob eine unterschiedliche Verteilung des Gefäßdurchmessers in beiden Gruppen bestand. Über dieses Merkmal wurde nicht berichtet und es wurde auch nicht in das Regressmodell aufgenommen. Gleichzeitig wurde aber berichtet, dass ca. ein Drittel der Patienten, die für eine DES-Implantation vorgesehen waren, hauptsächlich aufgrund von Nichtverfügbarkeit passender Stentgrößen, keinen DES erhalten konnten, während dies bei der BMS-Gruppe nicht der Fall war. Dies legt den Verdacht einer ungleichen Verteilung des Stentdurchmessers in beiden Gruppen nahe. Eine potenzielle Fehlerquelle, die zur Unterschätzung der absoluten Inzidenz von MACE führen könnte, waren die von den Autoren angegebenen und diskutierten nichtdurchgeführten CK-MB-Enzymmessungen bei Patienten mit niedrigem Risiko.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse zur kurzfristigen Sicherheit von DES bis 30 Tage nach PCI auch bei Patienten mit ACS und mit akutem STEMI keine Unterschiede gegenüber BMS nachwiesen. Beim längerfristigen Follow-up war ein den Ergebnissen der RCT vergleichbarer Vorteil für Patienten mit DES gegenüber Patienten mit BMS durch eine Reduktion der Zielgefäßrevaskularisierungen auch nach akutem STEMI feststellbar. Generalisierungen auf die infrage kommende Gesamtpopulation sind auf-

grund der kleinen Anzahl untersuchter Patienten in nur einem Zentrum und den nicht ausschließenden Studiendesign-bedingten Verzerrungen nicht möglich.

3.7.2.3. Indikation „Instant-Restenosen“

Die untersuchten Studienpopulationen der sechs Studien zur ISR waren mit 12 bis 41 Patienten klein (insgesamt 146 Patienten) und variierten stark hinsichtlich des Schweregrads der Läsionen. Im klinischen Follow-up nach 8,5 bis 12 Monaten zeigten sich Inzidenzen der MACE zwischen 0% und 50% und TVR zwischen 0% und 41,7%. Die Inzidenz für binäre Restenosen nach 4-7 Monaten lag, soweit angegeben, zwischen 6,7% und 40%. Eine Studie wies nach zwölf Monaten eine binäre Restenose von 4% auf. Die MACE waren nicht immer einheitlich definiert, so fehlten in der Studie von Sousa et al. 2004 Angaben zu Myokardinfarkten und bei Tanabe et al. 2003 waren auch nicht-klinisch induzierte Revascularisationen einbezogen worden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass entsprechend der heterogenen Studienpopulationen und der kleinen Fallzahlen, die Ergebnisse stark streuen und verallgemeinernde Aussagen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Instant-Restenosen auf dieser Basis nicht gemacht werden können.

3.7.2.4. Indikation „Komplexe de novo-Läsionen“

Die Größe der untersuchten Studienpopulation in den sieben Studien zu komplexen de novo Läsionen ist aufgrund von Überlappungen der Studienpopulationen aus dem RESEARCH-Register nicht sicher anzugeben. Vermutlich sind die 96 Patienten aus der Publikation zu Segmentlängen >36 mm von Degertekin et al. 2004a und die 91 Patienten mit Gefäßdurchmessern von 2,25 mm aus der Publikation von Lemos et al. 2004d auch in der Publikation von Lemos et al. 2004d mit verschiedenen Subgruppen von 238 Patienten mit komplexen Läsionen enthalten. Da in der größeren Studienpopulation von Lemos et al. 2004d aber ausschließlich angiografische Endpunkte nach einem Follow-up von sieben Monaten berichtet worden waren, in den Publikationen über die Teilpopulationen jedoch auch klinische Endpunkte berichtet wurden, war ein Ausschluss der Publikationen nicht sinnvoll. Demnach standen insgesamt Daten von 556 Patienten zur Verfügung.

Für die Studie mit der größten Studienpopulation mit verschiedenen Indikationen (238 Patienten und 441 Läsionen), mit den Indikationen akuter Myokardinfarkt, Instantrestenose, kleiner Gefäßdurchmesser (2,25 mm), chronischer Verschluss, Bifurkationen und lange Läsionen (> 36 mm) war nach einem Follow-up von sieben Monaten eine binäre Resteno-

serate von 7,9% und ein Lumenverlust von 0,04 mm aufgetreten. Der Follow-up-Anteil lag jedoch nur bei ca. 70%. Für die Subgruppe der Patienten mit kleinen Gefäßen betrug die binäre Restenoserate 10,7% und einen Lumenverlust von 0,07 mm. Im klinischen Follow-up nach 11,5 Monaten hatten 5,5% der Patienten eine erneute Revaskularisierung der Zielläsion. Die Subpopulation mit langen Läsionen wies nach 10,7 Monaten 4,2% erneute Zielläsionsrevaskularisationen und 2,1% Notfall-CABG auf. Bei Patienten mit früherer CABG (Hoye et al. 2004) betrug der Anteil der TVR nach zwölf Monaten 2,1% gegenüber 23,0% in der historischen BMS-Vergleichsgruppe. Bei der Studienpopulation von Orlic et al. 2004 mit Mehrgefäßstenting (durchschnittlich 3,3 Läsionen pro Patient) betrug die TLR nach sechs Monaten 14,3%, jedoch 6,7% pro Läsion. Beim Stenting von Bifurkationen (Colombo et al. 2004) betrug die TLR nach sechs Monaten 8,2%. Insgesamt lässt sich feststellen, dass bei Patientenpopulationen mit komplexeren Läsionen insbesondere bei den Indikationen mit erhöhtem Restenoserisiko tendenziell höhere Revaskularisierungsraten als in den RCT zu DES zu verzeichnen sind, jedoch insgesamt niedriger als bei Literaturvergleichen mit Studienpopulationen, die BMS erhielten. Abgesehen von den Patienten mit Hochrisikopatienten beim Stenting des linken Hauptstammes und bei Patienten mit Bifurkationsläsionen, die einen hohen Anteil von Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkten hatten, war die Häufigkeit schwerwiegender Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) in allen Studienpopulationen niedrig (2,1-6,3%). Definitive Aussagen über die Wirksamkeit von DES im Vergleich zu BMS bei den genannten Indikationen lassen sich aufgrund fehlender Vergleichsgruppen nicht treffen.

3.7.3. Die medizinische Sicherheit und Wirksamkeit von DES im Vergleich zur Bypasschirurgie

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von DES im Vergleich zur Bypasschirurgie bei Patienten mit Mehrgefäßkrankung stehen noch keine Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien zur Verfügung. Erste Daten stehen jedoch aus der ARTS II-Studie zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie von Patienten mit Mehrgefäßkrankung, die mit DES (Cypher™-Stent) behandelt wurden. Die Einschlusskriterien für die Patienten waren identisch mit denen der ARTS I-Studie, einem RCT, in dem Mehrgefäßstenting mit BMS mit CABG verglichen wurde. Der CABG-Arm der ARTS I-Studie wurde als historischer Vergleichsarm für ARTS II verwendet. Die Daten des Follow-up nach sechs Monaten standen zur Verfügung.

Die ARTS II-Studie mit 600 Patienten zeigte gegenüber dem historischen PCI-Vergleichsarm von ARTS I eine Reduktion der erneuten Revaskularisierungen nach sechs Monaten von 11,6% auf 4,7%. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,41. Die abso-

lute Risikodifferenz betrug 6,9%. Auch die relative Häufigkeit von Todesfällen und insbesondere von Myokardinfarkten war in ARTS II mit 0,5% bzw. 0,7% gegenüber beiden Interventionsarmen in ARTS I mit 1,8% und 2,3% im CABG-Arm und 3,5% und 4,5% im PCI-Arm deutlich reduziert. Insgesamt war die MACCE-Rate in ARTS II geringer als im CABG-Arm von ARTS I. Angaben zur statistischen Unsicherheit fehlten allerdings. Die Unterschiede bei Myokardinfarkten und Mortalität könnten jedoch auch mit der seit 1997/98 als die Interventionen von ARTS I durchgeführt wurden, veränderten medikamentösen Kotherapie in Zusammenhang stehen. Bei ARTS II wurden ca. bei einem Drittel der Patienten GP IIb/IIIa-Inhibitoren eingesetzt, bei ARTS I wurden diese nicht angewendet. GP IIb/IIIa-Inhibitoren reduzieren die Mortalität bis zu 30 Tagen um ca. 30%, die Inzidenz von Myokardinfarkten nach sieben Tagen, 30 Tagen und sechs Monaten wird ca. um je ein Drittel reduziert, ebenso die Inzidenz von Revaskularisationen nach sieben Tagen (ca. 50%), nach 30 Tagen (ca. 33%), nach sechs Monaten (14%). Das Risiko kleinerer Blutungen ist um 80% erhöht (Ho et al. 2005). Der Follow-up von sechs Monaten ist zu kurz, um die durch Restenose bedingten Revaskularisationen ausreichend zu erfassen. Hierzu wäre ein Follow-up von einem Jahr erforderlich. Die Abweichungen der Patientencharakteristika von ARTS II gegenüber ARTS I waren mit einem höheren Risiko für Restenosen für ARTS II verbunden und stellen insofern die Wirksamkeit des Sirolimus-freisetzenden Stents nicht in Frage. Durch die fehlende Randomisierung fehlt jedoch eine Kontrolle von unbekannten Störgrößen.

3.7.4. Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den RCT auf die klinische Alltagspopulation

Zwei Punkte zur Sicherheit und Wirksamkeit von DES in der klinischen Alltagspopulation wurden bedingt durch das Studiendesign der RCT nur partiell oder gar nicht erfasst: Zum einen handelt es sich um eine potenzielle Überschätzung der Wirksamkeit von DES durch Routineangiografien im Studienprotokoll, die nicht der klinischen Praxis entsprechen und nachgewiesen die Tendenz der behandelnden Ärzte erhöhen, erneute Revaskularisationen durchzuführen. Dieser Effekt war, soweit Subgruppen der Studienpopulation ohne Routineangiografie zur Abschätzung des Effekts vorhanden waren, eher gering. Durch die Verblindung konnte der mögliche negative Effekt auf die Sicherheit durch die gegenüber Patienten mit BMS verlängerte Clopidogrelgabe nicht erfasst werden. Außerdem ist die Annahme nicht unrealistisch, dass dieser Effekt in der Alltagspopulation ausgeprägter sein könnte. Zum einen besteht bei Clopidogrel eine erhöhte Blutungsgefahr, die z. B. bei Operationen zu erhöhten Komplikationsraten führen könnte und im Fall der Nicht-Compliance besteht zum anderen die Gefahr von lebensbedrohlichen Stentthrombosen.

Weitere Punkte sind:

- ob der Nutzen von DES definiert als Reduktion des absoluten Restenoserisikos für die klinische Alltagspopulation vergleichbar ist mit dem Nutzen der Studienpopulationen der RCT
- in welchen Subpopulationen erhöhte Risiken für erneute Revaskularisationen vorliegen
- wie zuverlässig sich erneute Revaskularisierungen bei Patienten mit erhöhtem Risiko vorhersagen lassen

Bei gegebener klinischer Wirksamkeit des relativen Risikos für erneute Revaskularisierungen wird die Risikodifferenz durch das Ausgangsrisiko für eine Revaskularisierung mit BMS bestimmt. Bei niedrigem Ausgangsrisiko ist der Nutzen, definiert als absolute Risikodifferenz, geringer. Für Deutschland stehen keine Registerdaten über die Revaskularisationsraten mit BMS zur Verfügung. Die Revaskularisationsraten (alle erneuten Revaskularisationen) aus acht identifizierten Studien mit konsekutiven Patienten ohne angiografischem Follow-up nach neun Monaten bis zu einem Jahr lagen zwischen 10,3% und 16,9% mit Ausnahme einer Publikation, die eine Revaskularisationsrate nach einem Jahr von 24,7% aufwies. Hiervon bestanden jedoch nur 9,9% der Revaskularisationen aus TLR, also dem durch DES vermeidbaren Anteil. Unter der Voraussetzung, dass diese Daten aus den Niederlanden, den USA, Kanada und Australien den deutschen Verhältnissen entsprechen, läge bei einer relativen Risikoreduktion von 70% ($RR=0,3$) die durchschnittlich zu erwartende absolute Risikoreduktion durch DES in der klinischen Alltagspopulation zwischen 8% und 12%.

Zur Identifizierung von Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Restenose wurden neben den Ergebnissen aus Regressionsmodellen der oben genannten Registerdaten (drei Publikationen) auch Regressionsmodelle zu RCT zum Stenting mit BMS bei Studienpopulationen mit maximal 20% angiografischem Follow-up und mit einem Mindestanteil von 70% von Patienten mit mindestens einem Stent eingeschlossen. Insgesamt wurden Regressionsmodelle zu fünf Studien mit insgesamt ca. 17 000 Patienten eingeschlossen. Dabei wurden folgende Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko einer TLR, TVR oder aller erneuter Revaskularisationen nach neun Monaten bis einem Jahr identifiziert: Diabetes, instabile Angina, Bluthochdruck, frühere CABG, Mehrgefäßerkrankung, periphere Gefäßerkrankung, kleiner Gefäßdurchmesser, lange Läsionen, restenotische Läsionen, Läsion in der LAD, Läsion in Vena-saphena-Grafts, ostiale Lokalisation der Läsion. Die

Risikoerhöhung für einen einzelnen Prädiktor lag maximal bei $OR=2$. Bei einer Kombination der Prädiktoren treten entsprechend höhere Risiken auf. Die Diskriminationsfähigkeit der Modelle ist mit Werten für die c-Statistik um 0,65 mittelmäßig. Dieser Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass für einen Patienten, der ein Ereignis hatte, eine höhere Wahrscheinlichkeit berechnet wurde, als für einen Patienten, der kein Ereignis hatte. Eine zuverlässige Aussage zur Prognose einer klinischen Restenose für individuelle Patienten ist nicht möglich.

4 Diskussion

4.1. Diskussion der Methodik

4.1.1. Mögliche Verzerrungen durch die Literaturrecherche

Durch eine sensitive Schlagwortkombination, die Nutzung von Literaturdiensten und Internetrecherchen auf Internetseiten, die Kongresspräsentationen und Studienergebnisse zur Verfügung stellen, wurde versucht sowohl für die Metaanalyse als auch für die qualitative Informationssynthese möglichst alle publizierten Studien und die den Einschlusskriterien entsprechenden Kongresspräsentationen zu erfassen und auch anlaufende randomisierte Studien und Register zu identifizieren. Die Informationslage zu DES entwickelt sich sehr dynamisch und wird durch die veröffentlichten Publikationen in den Fachzeitschriften nur stark zeitverzögert abgebildet. Deshalb wurden auch Kongresspräsentationen in die Informationssynthese eingeschlossen. Das Peer-Review-Verfahren durch die Fachzeitschriften stellt ein wichtiges Instrument zur Aufdeckung von Fehlern dar und der Verzicht darauf erhöht theoretisch die Wahrscheinlichkeit, dass fehlerhafte Informationen eingeschlossen werden. Da nur Kongresspräsentationen von randomisierten klinischen Studien eingeschlossen werden durften, für die Studiendesign und -methodik bereits publiziert waren, war gewährleistet, dass der methodische Hintergrund bekannt war. Die einbezogenen Präsentationen waren auf großen internationalen Kongressen (ACC, TCT, ESC) vorgestellt worden. Soweit während der Erstellung der vorliegenden Arbeit bereits als Kongresspräsentation vorliegende Daten in Fachzeitschriften publiziert wurden, waren nur in wenigen Fällen unbedeutende Abweichungen zu verzeichnen. Es ist daher davon auszugehen, dass die Datenqualität aus den Präsentationen nicht schlechter ist, als aus den publizierten Artikeln. Beobachtungsstudien wurden mit einer Ausnahme nur aus Publikationen aus Fachzeitschriften entnommen. Diese Ausnahme stellt die ARTS II-Studie dar, von der Studiendesign aber noch keine Ergebnisdaten in einer Fachzeitschrift publiziert worden waren. Hier wurden die Daten zum Follow-up nach sechs Monaten einer Kongresspräsentation entnommen. Diese Vorgehensweise stellt einen Kompromiss dar, um Aktualität und Datenqualität zu wahren.

Speziell für die Metaanalyse stellt sich die Frage, ob durch ein mögliches Publication bias eine Effektüberschätzung der Wirksamkeit von DES gegenüber BMS erfolgt sein könnte. Ein Funnelplot zur Metaanalyse der Zielgröße TLR, in die zehn RCT eingeschlossen worden waren, zeigt ein Fehlen von Studien mit kleiner Stichprobengröße mit relativen Risiken im Bereich von 1 (kein Effekt). Dies könnte auf ein Publikation bias hindeuten, d. h.,

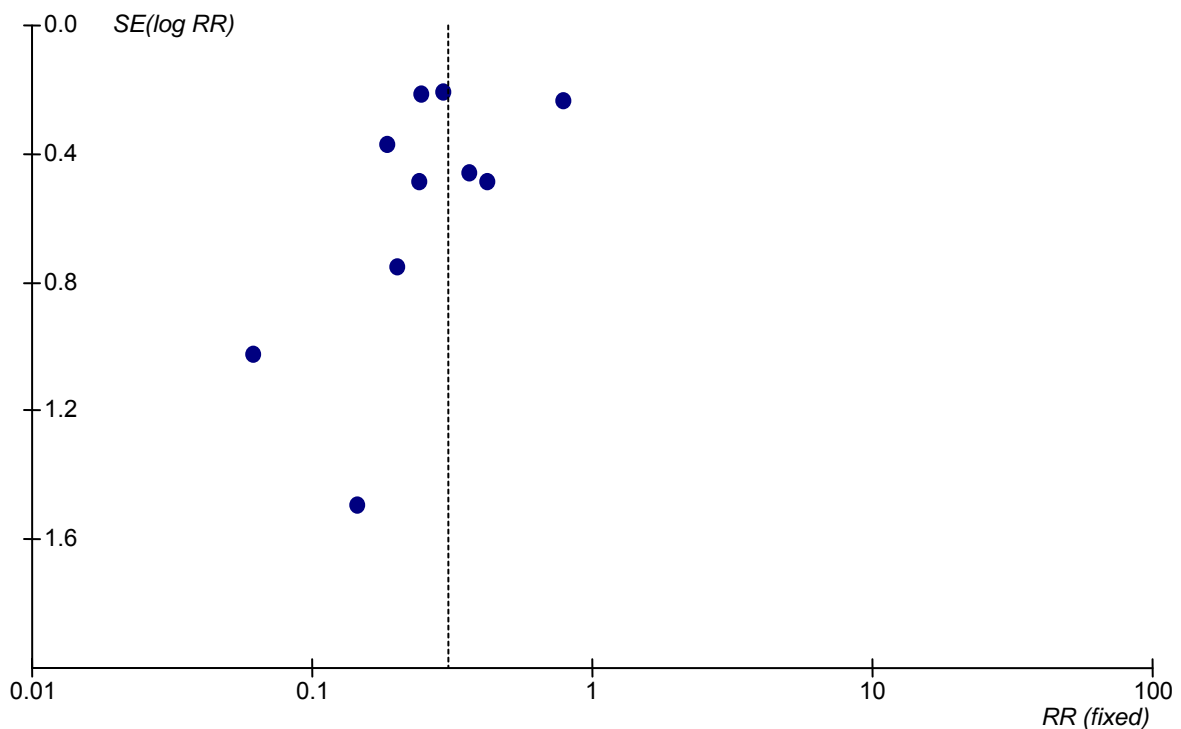
dass Studien mit kleiner Stichprobengröße, die keinen statistisch signifikanten Effekt aufweisen konnten, nicht publiziert wurden. Dies würde zu einer Effektüberschätzung in der Metaanalyse führen. Eine andere Erklärung dafür, dass nur kleine Studien mit sehr starker Wirksamkeit vorhanden sind, wäre die Heterogenität der Studienpopulationen zwischen Studien mit geringen und hohen Fallzahlen. Tatsächlich weisen die beiden ersten randomisierten Studien zum Taxus™- bzw. Cypher™-Stent RAVEL (n=238) und TAXUS I (n=60) Patienten mit kürzeren Läsionen und größeren Gefäßdurchmessern auf und die beiden großen Studien zu polymerbeschichteten Stents SIRIUS und TAXUS IV weisen Patienten mit längeren Läsionen und kleineren Gefäßen auf.

Abbildung 30: Funnelplot zur Metaanalyse von 10 RCT mit Zielgröße TLR nach einem Jahr

Review: Medikamente-freisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents

Comparison: 01 DES vs BMS

Outcome: 14 TLR (PCI+CABG) 1 Jahr



Zum anderen ist die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts auf die Effektivität von auf dem Markt befindlichen DES und DES, die eine CE-Zulassung haben, beschränkt. Diese Einschlusskriterien sorgten bereits für eine Selektion von DES mit hoher Wirksamkeit, weil DES, die sich als unsicher oder völlig unwirksam erwiesen hatten (z. B. der QP2 (7-hexanolytaxol)-Stent in der SCORE-Studie, der Actinomycin-beschichtete Stent in der ACTION-Studie und der Paclitaxel-beschichteten Stent ohne Polymer in der PATENCY-Studie) keine CE-Zulassung besitzen. Das bedeutet, dass gerade Publikationen mit geringer Wirksamkeit und ohne statistisch signifikante Ergebnisse, die im Funnelplot in Ab-

bildung 30 im rechten unteren Quadranten fehlen, bereits durch die Einschlusskriterien - eliminiert wurden. Dieser Effekt ist jedoch erwünscht, da hier nur markt- und damit patientenrelevante Koronarstents zur Bewertung eingeschlossen werden sollten. Hingegen ist bei den CE-zertifizierten Stents selbst kaum damit zu rechnen, dass auch Studien mit negativen Ergebnissen zur Wirksamkeit nicht veröffentlicht würden. Beim Cypher™-Stent und beim Taxus™-Stent, aber auch bei weiteren Medikamente-freisetzenden Stents, die von den verschiedenen Herstellern entwickelt werden und für eine Zulassung durch die FDA oder für den europäischen Markt angemeldet werden sollen, werden die geplanten RCT auf den internationalen Kongressen im Voraus angekündigt. Hier ist ein Publication bias äußerst unwahrscheinlich bzw. sofort feststellbar, wenn auf Kongressen präsentierte Studien nicht publiziert werden.

In der qualitativen Literatursynthese erlaubten die Einschlusskriterien keine Aufnahme der Daten aus Kongresspräsentationen über die großen DES-Register, die teils über 10 000 Patienten umfassen. Das Fehlen einer publizierten Beschreibung der Methodik und damit der Bewertbarkeit der methodischen Qualität der Register führte zum Ausschluss. Bisher wurden meist Follow-up-Daten von Teilpopulationen der rekrutierten Patienten berichtet. Insgesamt umfassen diese nicht eingeschlossenen Daten jedoch eine weitaus größere Patientenzahl als die im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Daten.

4.1.2. Faktoren, die unter Umständen das Ergebnis beeinflussen, aber nicht berücksichtigt wurden

Eine Reihe von Faktoren bei der Intervention, die prinzipiell Einfluss auf die erhobenen Endpunkte haben können und eventuell die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen RCT und den Beobachtungsstudien beeinflussen, konnte nicht berücksichtigt werden. So ist bekannt, dass unterschiedliches Stentdesign bei BMS, verschiedene Stentingtechniken, das Überlappen von Stents bzw. das Freilassen von Zwischenräumen bei der Verwendung von mehr als einem Stent pro Läsion die Restenosehäufigkeit beeinflussen können. Die Komedikation wurde zwar aufgeführt, aber Unterschiede wurden nicht rechnerisch berücksichtigt. Allerdings bestanden hier kaum Unterschiede.

Auch der Einfluss der Fähigkeiten der Operateure, von Lernkurven, der Volumina der Interventionen wurde nicht betrachtet.

Desweiteren konnte auch der Einfluss von Geschlechtsunterschieden nicht untersucht werden.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Sicherheit

Tödliche oder lebensbedrohliche Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkte und Stentthrombosen traten in den RCT so selten auf, dass mit den vorliegenden Stichprobengrößen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen DES und BMS feststellbar waren. Bei Mortalität und Myokardinfarkten lagen die Risikoschätzer für die Metaanalyse aller DES-Subgruppen nach ein und zwei Jahren um $RR=1,0$ oder darunter. Auf vermutlich definitionsbedingte Abweichungen für die Mortalität beim Cypher™-Stent wurde bereits im Ergebnisteil verwiesen. Um statistisch signifikante Unterschiede feststellen zu können, müssten Studien mit mehreren Tausend Teilnehmern durchgeführt werden.

Besonderes Augenmerk sollte dem Auftreten von Stentthrombosen gelten. Hier gibt es biologische begründete Argumente, dass polymerbeschichtete Stents wegen der größeren Dicke, aber auch wegen möglicher Hypersensitivität gegenüber dem Polymer ein höheres Risiko für Stentthrombosen aufweisen könnten als konventionelle Metallstents. Hinzu kommt noch ein zusätzliches Risikopotenzial durch das freigesetzte Medikament, das die Auskleidung des Stents mit Endothel verzögern kann und gegenüber dem ebenfalls eine Hypersensitivität auftreten kann. Die Metaanalyse nach zwei Jahren, die nur RCT mit polymerbeschichteten Stents enthielt, zeigte ein RR von 1,68 (95%-KI: 0,73-3,87) mit dem „Random-Effects- Modell“. Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant. Es fällt auf, dass der Unterschied bei der Anzahl der Stentthrombosen gegenüber BMS erst im zweiten Jahr auftritt und zwar sowohl beim Cypher™-Stent als auch beim Taxus™-Stent. Im Oktober 2004 wurden vier Fälle von späten Stentthrombosen bei je zwei Cypher™- und je zwei Taxus™-Stents nach 11, 12 und 14 Monaten publiziert (Mc Fadden et al. 2004). In allen vier Fällen war die antithrombotische Therapie meist aufgrund einer bevorstehenden Operation abgesetzt worden. In zwei Fällen Clopidogrel und ASS gleichzeitig, in den anderen beiden Fällen ASS, nachdem Clopidogrel schon früher abgesetzt worden war. Zwei der Patienten hatten neben den DES auch BMS, die offen geblieben waren. Die Autoren verweisen darauf, dass bei BMS Fälle von späten Stentthrombosen nur nach Brachytherapie bekannt sind. Aus Tierstudien sei bekannt, dass diese späten Thrombosen nach Brachytherapie in Zusammenhang mit verzögerter Endothelialisierung des Stents stehen und dass in Tiermodellen zumindest bei Paclitaxel-freisetzenden Stents ebenfalls eine verzögerte Reendothelialisierung zu beobachten war, nicht allerdings bei Sirolimus-freisetzenden Stents. Die in den Tiermodellen verwendeten Paclitaxel-Stents wiesen jedoch bedeutende Unterschiede in der Stentarchitektur, der Polymerbeschichtung und der Freisetzungskinetik gegenüber dem Taxus™-Stent auf. Der mit der verzögerten Reen-

dothelialisierung einhergehenden Thrombosegefahr wird durch die duale antithrombotische Therapie begegnet. Die Zulassung des Cypher™-Stents erfolgte mit einer Dauer von zwei bis drei Monaten Clopidogrelgaben zusätzlich zur unbegrenzten Gabe von ASS, die Zulassung des Taxus™-Stents mit einer Dauer von sechs Monaten. Die vorgelegten Fälle zeigen, dass späte Stentthrombosen (Definition: nach mehr als 30 Tagen) auch noch weitaus später auftreten können, zumindest wenn beide Substanzen abgesetzt wurden. Eine weitere Kasuistik einer späten Stenthrombose (Virmani et al. 2004) nach 18 Monaten war nicht mit dem Absetzen der antithrombotischen Therapie verbunden, sondern mit einer Hypersensitivitätsreaktion gegenüber dem Polymer.

Aus den eingeschlossenen Beobachtungsstudien der qualitativen Informationssynthese ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Anzahl von Stenthrombosen, jedoch waren hier die Fallzahlen zu gering und der Zeithorizont mit maximal einem Jahr zu kurz, um zu dieser Frage aussagekräftige Daten beizusteuern. Auch Daten mit entsprechendem Zeithorizont von länger als einem Jahr aus den großen DES-Registern, die nicht in die Informationssynthese eingeschlossen werden konnten, stehen noch nicht zur Verfügung.

Keine Evidenz steht zur Frage zur Verfügung, inwiefern die gegenüber BMS verlängerte antithrombotische Therapie bei notwendig werdenden Operationen zusätzliche Probleme verursacht.

Ebenso fehlt Evidenz, ob über die derzeit verfügbaren Ergebnisse von zwei bis drei Jahren hinaus zusätzliche Risiken durch DES bestehen.

Insbesondere im Zusammenhang mit Stentthrombosen ist darauf hinzuweisen, dass noch keine Evidenz aus RCT zu Indikationen, die prinzipiell ein erhöhtes Risiko für subakute Stentthrombosen besitzen, wie Bifurkationsläsionen oder Läsionen mit Thromben, vorliegen.

Die derzeitige Datenlage ergibt auch keinerlei Hinweise auf Unterschiede in der Sicherheit zwischen den in dieser Analyse eingeschlossenen verschiedenen Typen von DES. Allerdings sind aus den derzeit durchgeführten RCT, die zwischen Cypher™- und Taxus™-Stent vergleichen, keine statistisch signifikant nachweisbaren Unterschiede zu erwarten, weil die Fallzahlen für diese seltenen Ereignisse zu gering sind. Hier kämen eher Daten aus großen DES-Registern in Frage, wobei hier dann wieder die Garantie einer vollständigen Erfassung von besonderem Belang ist.

4.2.2. Wirksamkeit

Eine Effektüberschätzung der Wirksamkeit von DES gegenüber BMS hinsichtlich der Vermeidung von erneuten Revaskularisierungen durch die Routineangiografie im Studienprotokoll war für die beiden großen RCT mit dem Cypher™- bzw. Taxus™-Stent SI-RIUS und TAXUS IV wie bereits früher bei anderen Studien ebenfalls nachweisbar. Der Unterschied bei den Revaskularisierungsraten zwischen 3,3% und 5,7% im DES-Arm und 12,8% und 18,4% im BMS-Arm in den Subpopulationen ohne und mit Angiografie bei TAXUS IV war zwar mit einem Anstieg von 73% und 44% beträchtlich, die Auswirkung auf den Unterschied im RR jedoch moderat (RR ohne Angiografie 0,31, RR mit Angiografie 0,26). Auch die Überprüfung der klinischen Ereignisse durch ein unabhängiges Komitee konnte diesen Effekt nicht neutralisieren. Ähnliche Ergebnisse berichteten auch Cutlip et al. 2002 bei der weiter oben dargestellten gepoolten Analyse von sechs RCT mit verschiedenen BMS, für die eine Teilpopulation ebenfalls mit Routineangiografie untersucht worden war und ebenfalls ein Komitee die klinischen Ereignisse überprüfte. Hier betrug die Revaskularisationsrate mit und ohne Angiografie 17,4% gegenüber 12,1%. Die Überprüfung durch das Komitee verringerte den Unterschied auf 13,9% gegenüber 11,0%. Bei den übrigen RCT zu DES für die keine Vergleichsdaten einer Gruppe ohne Routineangiografie zur Verfügung stehen, ist also auch bei einer Überprüfung der klinischen Ereignisse durch ein Komitee von einer Effektüberschätzung auszugehen. Allerdings zeigen die Studien für die Vergleichsdaten zur Verfügung stehen, dass die Größenordnung der Wirksamkeit nicht wesentlich beeinträchtigt wird.

Für je drei RCT mit Cypher™- bzw. Taxus™-Stent (insgesamt n=3364) stehen Daten zur Zielläsionsrevaskularisierung aus dem Zwei-Jahres-Follow-up zur Verfügung. Dieser Zeitraum erscheint ausreichend, um die Wirksamkeit bei der Vermeidung von klinischen Restenosen zu erfassen, da der Großteil der Zielläsionsrevaskularisierungen im ersten Jahr auftritt. Cutlip et al. 2004 haben die Studienpopulation von drei RCT und einem nichtrandomisierten Register zum Stenting mit BMS, insgesamt 1228 Patienten, fünf Jahre nachverfolgt. 72% der Zielläsionsrevaskularisierungen traten im ersten Jahr auf. Die Hazardrate für eine TLR im ersten Jahr betrug 12%, in den folgenden vier Jahren insgesamt 5,7% und durchschnittlich nur noch 1,5% jährlich. Außerdem wurden 52% der TLR-Ereignisse nach dem ersten Jahr durch Revaskularisierungsereignisse einschließlich Bypasschirurgie außerhalb des Zielgefäßes veranlasst. Von besonderem Interesse ist, dass innerhalb von fünf Jahren bei 21,7% der Patienten Revaskularisierungen, die nicht durch Restenosen, sondern durch die Progression der Arteriosklerose verursacht werden, auftraten. Dies zeigt, dass der Bekämpfung der Progression der Erkrankung für die Vermeidung

dung von erneuten Revaskularisationen mindestens der gleiche Stellenwert zukommt, wie der Verhinderung von klinischen Restenosen.

Der Nutzen von DES liegt nach dem derzeitigen Wissensstand ausschließlich in der Reduzierung von mit Restenosen verbundenen Revaskularisationen. Bisher wurde jedoch bei keinem der RCT zu DES untersucht, welchen Einfluss Restenosen bzw. vermiedene Restenosen auf die Lebensqualität des Patienten haben. In einer Substudie (SEQOL) der BARI-Studie, die Ballonangioplastie mit CABG verglich, wurden Lebensqualitätsdaten mittels mehrerer Messinstrumente erhoben. Im Zehn-Jahres-Follow-up zeigte sich, dass das Auftreten von Angina über den gesamten Follow-up-zeitraum substantielle negative Auswirkungen auf die Lebensqualität hatte (Hlatky et al. 2004). Klinische Restenoseereignisse sind in der Regel mit Angina pectoris verbunden, beschränken sich jedoch in Deutschland auf sehr kurze Zeiträume bis zur erneuten Revaskularisation, zumal es keine Wartezeiten für PCI gibt. Inwiefern erneute Diagnostik und Reintervention die Lebensqualität beeinflussen, ist unklar.

Bisher liegen durch RCT gesicherte Aussagen zur Wirksamkeit von DES nur für Patienten mit elektiver PCI bei stabiler oder instabiler Angina pectoris oder stummer Ischämie mit einer De-novo-Läsion mit normaler bis leicht eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels vor. Die relative Wirksamkeit für in den Studienpopulationen enthaltene Subpopulationen (Diabetiker, Stratifizierung nach Gefäßdurchmesser und Läsionslänge) wies keine größeren Unterschiede auf. Die in die qualitative Informationssynthese eingeschlossenen Beobachtungsstudien zu weiteren Indikationen wie akutem Myokardinfarkt und insbesondere Indikationen mit erhöhtem Restenoserisiko wie Instent-Restenosen und Mehrgefäßstenting geben Hinweise darauf, dass hier ebenfalls mit einer bedeutenden Verminderung erneuter Revaskularisierungen zu rechnen ist. Unverzerrte Abschätzungen des Effekts sind jedoch erst anhand der Ergebnisse der bereits laufenden RCT möglich. Hier ist insbesondere auch auf den Vergleich von DES mit Bypasschirurgie zu verweisen, da hier die Vermeidung eines schwerwiegenden Eingriffs zusätzlichen Nutzen für den Patienten bringen könnte.

4.2.3. Übertragbarkeit

Es waren zwar keine Daten über die Revaskularisierungsraten nach PCI mit BMS speziell in der deutschen Klinikpopulation verfügbar, jedoch erscheinen die Raten zwischen 11%-17% im ersten Jahr aus anderen westlichen Ländern auf die deutsche Population übertragbar. Das erhöhte Risiko eines US-Bürgers gegenüber Studienpopulationen aus anderen Ländern, eine erneute Revaskularisierung zu erhalten in der PRESTO-Studie (Singh

et al. 2005) und die teils sehr unterschiedliche Anzahl durchgeführter PCI pro Million Einwohner in verschiedenen europäischen Ländern und den USA geben einen Hinweis darauf, dass hier Unterschiede in der Bereitschaft oder Kapazität eine PCI durchzuführen bestehen und dies Einfluss auf die Revaskularisationsraten haben könnte. Deutschland wäre hier zumindest gemessen am Verhältnis durchgeführter PCI im Vergleich zur Einwohnerzahl vergleichbar mit den USA, woher vier der acht Publikationen zu Revaskularisationsraten in der klinischen Alltagspopulation stammen. Unter der Annahme, dass die durchschnittlichen Revaskularisationsraten mit BMS in Deutschland zwischen 11% und 17% liegen und die Wirksamkeit entsprechend der Metaanalyse bei 70% läge, ließen sich die Revaskularisationsraten auf ca. 3% bis 6% senken.

Gleichzeitig sind jedoch die zusätzlichen Risiken, die durch die verlängerte duale anti-thrombotische Medikation gegenüber BMS im Alltag entstehen, nicht untersucht. Eine Nicht-Compliance kann zu Stentthrombosen führen, die in 20-48% der Fälle tödlich und in 60%-70% mit einem Myokardinfarkt enden (Kereiakis et al. 2004). Umgekehrt kann eine Fortführung der Antithromboseprophylaxe bei unvorhergesehenen Operationen zu Blutungskomplikationen führen. Im Vergleich zu einer elektiven PCI wegen einer Restenose ist eine Stentthrombose ein ungleich gefährlicheres Ereignis, das häufig auch im Falle des Überlebens die Lebenserwartung durch bleibende Auswirkungen eines Myokardinfarktes etwa in Form einer eingeschränkten Ventrikelfunktion deutlich reduzieren kann. Quantitative Aussagen über das zusätzliche Risiko durch DES gegenüber BMS sind derzeit nicht möglich. Jedoch sollte bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung diese Gefahr im Auge behalten werden und dementsprechend auch abgewogen werden, ob bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko also beispielsweise bei einer Läsion mit einem Gefäßdurchmesser von 3 mm und einer Länge unter 15 mm, was nach den Modellen von Cutlip et al. 2002 oder Ellis et al. 2004 mit einem Restenoserisiko mit BMS deutlich unter 10% verbunden ist, ein DES eingesetzt werden sollte. Für Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko ist der Nutzen, gemessen als Senkung des absoluten Restenoserisikos, höher und dementsprechend bestünde für Patienten mit kleinen Gefäßen, langen Läsionen, instabiler Angina, totalen Verschlüssen, Mehrgefäßerkrankungen, Instent-Restenosen und Diabetikern, Bedarf bevorzugt mit DES behandelt zu werden. Allerdings existiert genau für diese Patientengruppen nur eingeschränkte Evidenz (Subgruppenanalysen für kleine Gefäße, lange Läsionen und Diabetiker in den RCT, teils Beobachtungsstudien für die übrigen Indikationen), so dass hier nicht eine generelle Empfehlung gegeben werden kann, DES bevorzugt hier einzusetzen. Diese Problematik spiegelt sich auch in den Leitlinien-Empfehlungen zu DES der European Society of Cardiology (Silber et al. 2005) und dem Positionspapier der DGK zu DES wider (Mudra et al. 2004). Während die DGK ihre Leitlinienempfehlung der Klasse

I B (Prozedur sollte durchgeführt werden, Evidenz noch begrenzt) auf Patienten, die den Einschlusskriterien der RCT zu DES entsprechen (Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris bzw. mit Ischämie-induzierten de-novo-Koronarstenosen < 100% Durchmesserstenose, >TIMI 1-Fluss in Gefäßen mit einem Durchmesser von 2,5 – 3,5 mm und einer Stenosenlänge von unter 15 – 30 mm für Cypher™ bzw. mit einem Durchmesser von 2,5-3,75 mm und einer Stenosenlänge von 10 bis 28 mm für Taxus™) beschränkt und für die Patienten aus vordefinierten Subgruppenanalysen dieser RCT (kleine Gefäße von 2,5-3,00 mm und Diabetiker), die Empfehlungsklasse auf I C (Evidenz auf Niveau von Expertenmeinung) reduziert, gibt die ESC zusätzlich noch eine Klasse IIa C-Empfehlung (Es ist vernünftig die Prozedur durchzuführen, Evidenz auf Niveau von Expertenmeinung), für Subgruppen mit erhöhtem Restenoserisiko ab, die zum Großteil noch gar nicht in RCT untersucht wurden. Beide Leitlinien verweisen jedoch auf die potenzielle Thrombosegefahr und die verantwortungsvollen Umgang mit der antithrombotischen Dualtherapie und raten bei bevorstehenden Operationen vom Einsatz von DES ab.

5 Forschungsbedarf

Randomisierte klinische Studien zum Vergleich von DES mit BMS zu weiteren Indikationen und Subgruppen, im Vergleich zur Bypasschirurgie bei Mehrgefäßerkrankungen und direkte Vergleiche zwischen verschiedenen DES werden bereits durchgeführt oder befinden sich in der Planungsphase.

Lebensqualitätsdaten insbesondere im Zusammenhang mit dem Auftreten oder Nichtauftreten von Restenosen und von erneuten diagnostischen und therapeutischen Prozeduren sollten differenziert mit krankheitsspezifischen und generischen Messinstrumenten erhoben werden, um den Nutzen des wesentlichen Effekts von DES für den Patienten besser abschätzen zu können.

Daten über Revaskularisierungsraten mit BMS in deutschen Klinikpopulationen unter Alltagsbedingungen (ohne Routineangiografie) fehlen.

Desweiteren sind große Register mit validierter Erfassung von Patienten mit DES erforderlich, um das Auftreten seltener Ereignisse und deren zeitlichen Verlauf wie Stentthrombosen zu erfassen und Patientengruppen mit besonderen Risiken für späte Stentthrombosen zu identifizieren (Eisenberg 2004).

Zudem besteht Bedarf an klinischen Studien zur optimalen antithrombotischen Therapie nach DES-Implantation (Eisenberg 2004). Gleichzeitig sollten auch Studien zur antithrombotischen Therapie unter Alltagsbedingungen, insbesondere der Nicht-Compliance und

deren Ursachen durchgeführt werden. Auch der Aspekt der Aufklärung weiterer an der Behandlung der Patienten beteiligter Ärzte sollte hierbei berücksichtigt werden.

Ebenso sollte das optimale Management von DES-Patienten bei innerhalb der dualen antithrombotischen Therapie notwendig werdenden Operationen untersucht werden (Eisenberg 2004).

6 Schlussfolgerungen

Die polymerbeschichteten Sirolimus-freisetzenden (Cypher™) oder Paclitaxel-freisetzenden (Taxus™) Stents sind klinisch effektiv: Sie reduzieren Zielläsionsrevaskularisierungen bei den untersuchten Indikationen nach ein und zwei Jahren um ca. 70%. Untersucht wurden Patienten mit stabiler, instabiler Angina oder stummer Ischämie und normaler bis leicht eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, einer de-novo-Läsion mit Gefäßdurchmessern zwischen 2,5 -3,75 mm und Läsionenlängen bis zu 32 mm.

Die in die Metaanalyse eingeschlossenen nichtpolymerbeschichteten Paclitaxel-freisetzenden Stents wiesen eine deutlich geringere Wirksamkeit von ca. 30% bei der Verhinderung von Zielläsionsrevaskularisierungen nach einem Jahr auf. Dieses Ergebnis verfehlte knapp das α -Niveau von 0,05.

Im Follow-up-Zeitraum von zwei Jahren zeigten sich bei polymerbeschichteten DES keine Unterschiede zu BMS bei Mortalität und Myokardinfarkten.

Im zweiten Follow-up-Jahr traten späte Stentthrombosen ausschließlich bei polymerbeschichteten DES (8 von insgesamt 19 Fällen) nicht hingegen bei BMS (0 von insgesamt 9 Fällen) auf. Für nicht polymerbeschichtete DES waren keine Daten vorhanden. Damit erhöhte sich das Risiko für eine Stentthrombose für polymerbeschichtete DES gegenüber BMS nach zwei Jahren um ca. 70%. Der Effekt trat sowohl bei Cypher™- als auch bei Taxus™-Stents auf. Das Ergebnis war mit dem verwendeten „Random-effects-Modell statistisch nicht signifikant, sollte in Kombination mit den Erfahrungen von späten Stentthrombosen nach Brachytherapie und der biologischen Plausibilität, dass es sich hier um einen Effekt verzögerter Endothelauskleidung des Stents handeln könnte, als klinisch relevant betrachtet werden und auf die Durchführung einer gegenüber BMS verlängerten dualen antithrombotischen Therapie (ASS und Clopidogrel) ein besonderes Augenmerk gerichtet werden.

Zusätzliche Risiken durch die Notwendigkeit einer verlängerten dualen antithrombotischen Therapie wurden in den RCT zu DES nicht erfasst. Aus RCT zur antithrombotischen Me-

dikation nach PCI bei Patienten mit ACS ist ein erhöhtes relatives Risiko von 1,38 für größere Blutungen und von 2,12 für kleinere Blutungen bei zusätzlicher Clopidogrelgabe für ein Jahr bekannt (Popma et al. 2004). Welche zusätzlichen Probleme beispielsweise aufgrund einer erhöhten Noncompliance oder einer anderen Patientenpopulation mit höherem Risiko für Operationen innerhalb des Zeitraums der dualen antithrombotischen Medikation, durch die Anwendung im klinischen Alltag entstehen, ist nicht bekannt.

Auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung beim Einsatz von DES sollte insbesondere auch unter dem Aspekt der antithrombotischen Prophylaxe besondere Aufmerksamkeit gerichtet werden.

Ein kontinuierlicher Review des Forschungsstandes in höchstens einjährigem Abstand ist erforderlich.

7 Zusammenfassung

Fragestellung: In einem Health Technology Assessment-Bericht wurde die medizinische Wirksamkeit von Medikamenten-freisetzenden Koronarstents (DES) im Vergleich zu konventionellen Metallstents (BMS) und zur Bypasschirurgie untersucht:

Methodik: Es wurde ein systematischer Literaturreview mit a priori festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien für die Publikationen durchgeführt. Alle Schritte der Informationsrecherche und -selektion wurden dokumentiert. Die identifizierten Publikationen wurden anhand von in nationalen oder internationalen Leitlinien konsentierten Checklisten für die methodische Qualität bewertet und selektiert. Für die eingeschlossenen randomisierten klinischen Studien wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Für eingeschlossene nichtrandomisierte Primärstudien wurde eine Informationssynthese in Form einer tabellarischen Synopsis und Beschreibung vorgenommen.

Ergebnisse: Mit Ausnahme einer Studie zum Vergleich DES gegenüber Bypass, wurden nur Publikationen identifiziert, die die Sicherheit und Wirksamkeit von DES im Vergleich zu BMS untersuchten. Hierzu wurden zehn RCT bei Patienten mit einer de novo-Läsion identifiziert, für die eine Metaanalyse hinsichtlich Mortalität, des Auftretens von Stentthrombosen, Myokardinfarkten, der Zielläsionsrevaskularisierung (TLR), der Zielgefäßrevaskularisierung (TVR) und der kombinierten Ereignisrate sowie der binären Restenoserate und des späten Lumenverlusts durchgeführt wurde. Insgesamt umfasste die Analyse 5036 Patienten in beiden Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen DES und BMS konnten bei den klinischen Parametern nur für erneute Revaskularisierungen, sowohl TLR als auch TVR, und für die durch die Unterschiede durch erneute Revaskularisierungen bedingten kombinierten Ereignisraten nach einem Jahr und zwei Jahren festgestellt werden. Nach einem Jahr und zwei Jahren betrug das relative Risiko (RR) des DES-Arms gegenüber dem BMS-Arm für eine TLR in der Metaanalyse 0,3 (95%-KI: 0,20-0,44 bzw. 0,23-0,38) für eine TVR betrug das RR 0,39 (95%-KI: 0,27-0,56) nach einem Jahr und 0,42 (95%-KI: 0,34-0,51) nach zwei Jahren, was einer Risikoreduktion zwischen 58 bis 70% entspricht. Bei Analyse der Subgruppen der DES wiesen nicht-polymerbeschichtete Paclitaxelstents eine geringere Wirksamkeit mit $RR = 0,66$ (95%-KI: 0,38-1,16) und keine statistische Signifikanz des Effekts auf. Bei Stentthrombosen war ein statistisch nicht signifikanter Trend zu einem höheren Risiko für Stentthrombosen im zweiten Jahr bei DES feststellbar ($RR = 1,68$, 95%-KI: 0,73-3,87). Die Ergebnisse aus nichtrandomisierten Studien zu weiteren Indikationen lassen noch keine gesicherten Aussagen zu, stehen jedoch nicht in Widerspruch zu den Ergebnissen der Metaanalyse.

8 Literaturverzeichnis

8.1. In die Informationssynthese eingeschlossene Studien

8.1.1. Sekundärstudien

1. Babapulle, M. N. ,Joseph, L. ,Belisle, P. ,Brophy, J. M. , Eisenberg, M. J. (2004): A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 364, 583-591.
2. Hill, R. ,Bagust, A. ,Bakhai, A. ,Dickson, R. ,Dundar, Y. ,Haycox, A. ,Mujica-Mota, R. ,Reaney, A. ,Roberts, D. ,Williamson, P. , Walley, T. (2004): Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 8, iii-iv, 1-242.
3. Hill, R. A. ,Dundar, Y. ,Bakhai, A. ,Dickson, R. , Walley, T. (2004): Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J* 25, 902-19.
4. Mudra, H. ,Bode, C. ,Grube, E. ,De Haan, F. ,Levenson, B. ,Schuler, G. , Silber, S. (2004): Consensus conference on the use of drug eluting stents in coronary heart disease. *Z Kardiol* 93, 416-422.
5. National Institute for Clinical Excellence (2003): Final appraisal documentation: coronary artery stents, September 2003. In.
6. Oliva, G. ,Espallargues, M. , Pons, J. M. V. (2004): Antiproliferative drug-eluting stents: Systematic review of the benefits and estimate of economic impact. *Rev Esp Cardiol* 57, 617-628.
7. Silber, S. ,Albertsson, P. ,Aviles, F. F. ,Camici, P. G. ,Colombo, A. ,Hamm, C. ,Jorgensen, E. ,Marco, J. ,Nordrehaug, J. E. ,Ruzyllo, W. ,Urban, P. ,Stone, G. W. , Wijns, W. (2005): Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 26, 804-47.

8.1.2. RCT

8.1.2.1. Zeitschriftenartikel zum Vergleich DES gegenüber BMS

8. Abizaid, A. ,Costa, M. A. ,Bianchard, D. ,Albertal, M. ,Eltchaninoff, H. , Guagliumi, G. ,Geert Jan, L. ,Abizaid, A. S. ,Sousa, A. ,Wuelfert, E. ,Wietze, L. Sousa, J. E. ,Serruys, P. W. , Morice, M. C. (2004): Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients: Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J* 25, 107-112.
9. Colombo, A. ,Drzewiecki, J. ,Banning, A. ,Grube, E. ,Hauptmann, K. ,Silber, S. Dudek, D. ,Fort, S. ,Schiele, F. ,Zmudka, K. ,Guagliumi, G. , Russell, M. E. (2003): Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-

release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 108, 788-794.

10. Gershlick, A. ,De Scheerder, I. ,Chevalier, B. ,Stephens Lloyd, A. ,Camenzind, E. ,Vrints, C. ,Reifart, N. ,Missault, L. ,Goy, J. J. ,Brinker, J. A. ,Raizner, A. E. , Urban, P. , Heldman, A. W. (2004): Inhibition of Restenosis with a Paclitaxel-Eluting, Polymer-Free Coronary Stent: The European evalUation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) Trial. *Circulation* 109, 487-493.
11. Grube, E. ,Silber, S. ,Hauptmann, K. E. ,Müller, R. ,Büllesfeld, L. ,Gerckens, U., Russell, M. E. (2003): Six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 107, 38-42.
12. Holmes, D. R., Jr. ,Leon, M. B. ,Moses, J. W. ,Popma, J. J. ,Cutlip, D. , Fitzgerald, P. J. ,Brown, C. ,Fischell, T. ,Wong, S. C. ,Midei, M. ,Snead, D. , Kuntz, R. E. (2004): Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 109, 634-40.
13. Lansky, A. J. ,Costa, R. A. ,Mintz, G. ,Tsuchiya, Y. ,Midei, M. ,Cox, D. A. , O'Shaughnessy, C. ,Applegate, R. A. ,Cannon, L. A. ,Mooney, M. ,Farah, A. , Tannenbaum, M. A. ,Yakubov, S. ,Kereiakes, D. J. ,Wong, S. C. ,Kaplan, B. , Cristea, E. ,Stone, G. W. ,Leon, M. B. ,Knopf, W. D. ,O'Neill, W. W. , Investigators, D. C. T. (2004): Non-polymer-based Paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions. Angiographic follow-up of the Deliver clinical trial. *Circulation* 109, 1948-54.
14. Morice, M. C. ,Serruys, P. W. ,Sousa, J. E. ,Fajadet, J. ,Ban Hayashi, E. ,Perin, M. ,Colombo, A. ,Schuler, G. ,Barragan, P. ,Guagliumi, G. ,Molnar, F. ,Falotico, R. , Group, R. S. (2002): A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *New Engl J Med* 346, 1773-1780.
15. Moses, J. W. ,Leon, M. B. ,Popma, J. J. ,Fitzgerald, P. J. ,Holmes, D. R. , O'Shaughnessy, C. ,Caputo, R. P. ,Kereiakes, D. J. ,Williams, D. O. ,Teirstein, P. S. ,Jaeger, J. L. , Kuntz, R. E. (2003): Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New Engl J Med* 349, 1315-1323.
16. Moussa, I. ,Leon, M. B. ,Baim, D. S. ,O'Neill, W. W. ,Popma, J. J. ,Buchbinder, M. ,Midwall, J. ,Simonton, C. A. ,Keim, E. ,Wang, P. ,Kuntz, R. E. , Moses, J. W. (2004): Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: A SIRIUS (SIROlimUS-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 109, 2273-2278.
17. Park, S. J. ,Shim, W. H. ,Ho, D. S. ,Raizner, A. E. ,Park, S. W. ,Hong, M. K. , Lee, C. W. ,Choi, D. ,Jang, Y. ,Lam, R. ,Weissman, N. J. , Mintz, G. S. (2003): A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *New Engl J Med* 348, 1537-1545.
18. Schampaert, E. ,Cohen, E. A. ,Schluter, M. ,Reeves, F. ,Traboulsi, M. ,Title, L. M. ,Kuntz, R. E. , Popma, J. J. (2004): The Canadian study of the sirolimus-

eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* **43**, 1110-1115.

19. Schofer, J. , Schluter, M. , Gershlick, A. H. , Wijns, W. , Garcia, E. , Schampaert, E. , Breithardt, G. (2003): Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: Double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* **362**, 1093-1099.
20. Stone, G. W. , Ellis, S. G. , Cox, D. A. , Hermiller, J. , O'Shaughnessy, C. , Mann, J. T. , Turco, M. , Caputo, R. , Bergin, P. , Greenberg, J. , Popma, J. J. , Russell, M. E. (2004): One-Year Clinical Results with the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent: The TAXUS-IV Trial. *Circulation* **109**, 1942-1947.
21. Stone, G. W. , Ellis, S. G. , Cox, D. A. , Hermiller, J. , O'Shaughnessy, C. , Mann, J. T. , Turco, M. , Caputo, R. , Bergin, P. , Greenberg, J. , Popma, J. J. , Russell, M. E. (2004): A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *New Engl J Med* **350**, 221-231.

8.1.2.2. Kongresspräsentationen zum Vergleich DES gegenüber BMS

22. Colombo, A. (TCT 2004): TAXUS II International Trial -2-years-results. Online-Publikation; http://www.tctmd.com/expert-presentations/table-2.html?product_id=7783&title=2%2dYear%20TAXUS%20II%20Angiographic%20%26%20IVUS%20Results
23. Ellis, S. (ACC 2004): The U. S. pivotal TAXUS IV Trial in perspective: patient subsets and 12 month follow-up. Online-Publikation; http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/104181/Ellis_0304.pdf
24. Grube, E. (ACC 2004): The completed European TAXUS Trials: TAXUS I, II, and III. Online-Publikation; http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/104177/Grube_TAXUS.pdf
25. Hermiller, J. B. (TCT 2004): Diabetic Results: TAXUS II, IV, VI. Online-Publikation; http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/120187/Hermiller_W1147.pdf
26. Knopf, W. D. (TCT 2003): DELIVER I, a U. S. randomized, single-blind study of the ACHIEVE drug coated coronary stent system. Final results & afterthoughts. Online-Publikation; <http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/79872/knopf-deliverdesstct03.pdf>
27. Morice, M. C. , P. , S. , Constantini, C. , Wuelfert, E. , Wijns, W. , Fajadet, J. , Colombo, A. , Guagliumi, G. , Molnar, F. , Hayashi, E. B. , Sousa, J. E. , Perin, M. (ACC 2004): Three year follow-up of RAVEL randomised study with the Sirolimus-eluting Bx-VelocityTM stent in the treatment of patients with de novo native coronary lesions. Online-Publikation; http://www.tctmd.com/expert-presentations/table-2.html?product_id=6594&title=Three%2dYear%20Follow%2dUp%20of%20RAVEL

28. Moses, J. W. (ACC 2004): Lessons from SIRIUS with new subset analysis. Online-Publikation;
http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/103605/Moses_US%20SIRIUS.pdf
29. O'Neill, W. W. (ACC 2003): The DELIVER Trial: A randomized comparison of Paclitaxel-coated versus metallic stents for treatment of coronary lesions. Online-Publikation; <http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/68477/DELIVER-acc03.pdf>
30. Schampaert (TCT 2004): Sirolimus-eluting stent in diabetics: SIRIUS, E-SIRIUS and C-SIRIUS. Online-Publikation;
http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/120143/Schampaert_W1051.pdf
31. Schofer, J. Schlüter, M. (ACC 2004): Long-term follow-up, additional subset analyses, and final perspectives: The European "SIRIUS" studies (RAVEL, E-SIRIUS and C-SIRIUS). Online-Publikation;
http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/103609/Schofer_DESS.pdf
32. Schofer, J., Breithardt, G., William, W., Gershlick, A. H. ,Rubino, P. ,Simon, R. Legrand, V. , Guagliumi, G. (ESC 2004): E-SIRIUS: 2-year clinical follow-up in patients with de-novo- lesions treated with Sirolimus-eluting stents. Online-Publikation; http://www.tctmd.com/expert-presentations/table-2.html?product_id=7647&title=E%2dSIRIUS%202%2dYear%20Clinical%20Follow%2dUp
33. Stone, G. W. (TCT 2004): 2-year clinical results of the TAXUS-IV Trial. The pivotal U. S. study of the slow-rate release polymer-based Paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with de novo coronary lesions. Online-Publikation;
http://www.tctmd.com/expert-presentations/table-2.html?product_id=7775&title=2%2dYear%20Clinical%20Results%20of%20the%20TAXUS%20IV%20Trial

8.1.2.3. Beschreibungen von RCT zu DES im Vergleich zu CABG

34. Dangas, G. D. (TCT 2004): The FREEDOM trial. Current status in '5. Online-Publikation;
http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/129181/Dangas_F1245.pdf
35. Kapur, A. ,Malik, I. S. ,Bagger, J. P. ,Anderson, J. R. ,Kooner, J. S. ,Thomas, M. ,Punjabi, P. ,Mayet, J. ,Millane, T. ,Goedicke, J. ,Jamrozik, K. ,de Belder, M. A. ,Hall, R. J. , Beatt, K. J. (2005): The coronary artery revascularisation in diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J* **149**, 13-19.
36. Serruys, P. W., Mohr, F. W., van Es, G. A., van Hout, B. ,Kappetein, A. P. , Morice, M. C. ,van den Brand, M. ,Kleijne, J. ,Lam, P. S. ,Verhees, L. ,Russell, C. , Russell, M. E. (2004): SYNTAX Study. Synergy between PCI with TaxusTM cardiac surgery. Nicht veröffentlichtes Studienprotokoll.
37. Stone, G. (TCT 2004): Addressing future challenges: The next generation TAXUS clinical trials. Online-Publikation; http://www.tctmd.com/expert-presentations/table-.html?product_id=7847&sort_key=1&ppt_slide_id=116262

8.1.3. Non-RCT zur Wirksamkeit zu DES gegenüber BMS oder CABG

38. Arampatzis, C. A. ,Lemos, P. A. ,Tanabe, K. ,Hoye, A. ,Degertekin, M. ,Saia, F. ,Lee, C. H. , Ruiter, A. ,McFadden, E. ,Sianos, G. ,Smits, P. C. ,Van Der Giessen, W. J. ,De Feijter, P. , Van Domburg, R. , Serruys, P. W. (2003): Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 92, 327-329.
39. Colombo, A. ,Moses, J. W. ,Morice, M. C. ,Ludwig, J. ,Holmes, D. R., Jr. , Spanos, V. , Louvard, Y. ,Desmedt, B. , Di-Mario, C. , Leon, M. B. (2004): Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 109, 1244-9.
40. Degertekin, M. ,Arampatzis, C. A. ,Lemos, P. A. ,Saia, F. ,Hoye, A. ,Daemen, J. ,Tanabe, K. ,Lee, C. H. ,Hofma, S. J. ,Sianos, G. ,McFadden, E. ,Van-Der-Giessen, W. ,Smits, P. C. ,De-Feyter, P. J. ,Van-Domburg, R. T. , Serruys, P. W. (2004): Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 93, 826-9.
41. Degertekin, M. ,Lemos, P. A. ,Lee, C. H. ,Tanabe, K. ,Sousa, J. E. ,Abizaid, A. ,Regar, E. , Sianos, G. ,Van Der Giessen, W. J. ,De Feyter, P. J. ,Wuelfert, E. ,Popma, J. J. , Serruys, P. W. (2004): Intravascular ultrasound evaluation after sirolimus eluting stent implantation for de novo and in-stent restenosis lesions. *Eur Heart J* 25, 32-38.
42. Degertekin, M. ,Regar, E. ,Tanabe, K. ,Smits, P. C. ,van-der-Giessen, W. J. , Carlier, S. G. , de-Feyter, P. ,Vos, J. ,Foley, D. P. ,Ligthart, J. M. ,Popma, J. J. , Serruys, P. W. (2003): Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 41, 184-9.
43. Goy, J. J. ,Urban, P. ,Seydoux, C. ,De Benedetti, E. , Stauffer, J. C. (2004): Use of sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 62, 26-29.
44. Hoffmann, R. ,Langenberg, R. ,Radke, P. ,Kuhl, H. ,Ortlepp, J. ,Blindt, R. U. , Grube, E. (2004): Treatment of in-stent restenosis using a stent with non-polymer-based paclitaxel elution. *Am J Cardiol* 93, 760-762.
45. Hoye, A. ,Lemos, P. ,Arampatzis, C. A. ,Saia, F. ,Tanabe, K. ,Degertekin, M. , Hofma, S. , McFadden, E. ,Sianos, G. ,Smits, P. ,Van Der Giessen, W. J. ,De Feijter, P. ,Van Domburg, R. , Serruys, P. W. (2004): Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with prior history of coronary artery bypass graft surgery. *Coronary Artery Disease* 15, 171-175.
46. Jeremias, A. ,Sylvia, B. ,Bridges, J. ,Kirtane, A. J. ,Bigelow, B. ,Pinto, D. S. , Ho, K. K. L. , Cohen, D. J. ,Garcia, L. A. ,Cutlip, D. E. , Carrozza, J. P. (2004): Stent thrombosis after succful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 109, 1930-32.
47. Lemos, P. A. ,Arampatzis, C. A. ,Saia, F. ,Hoye, A. ,Degertekin, M. ,Tanabe, K. ,Lee, C. H. , Cummins, P. ,Smits, P. C. ,McFadden, E. ,Sianos, G. ,de-Feyter, P. ,van-der-Giessen, W. J. , van-Domburg, R. T. , Serruys, P. W. (2004): Treat-

ment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol* 93, 633-6.

48. Lemos, P. A. ,Hoye, A. ,Goedhart, D. ,Arampatzis, C. A. ,Saia, F. ,van-der-Giessen, W. J. , McFadden, E. ,Sianos, G. ,Smits, P. C. ,Hofma, S. H. ,de-Feyter, P. J. ,van-Domburg, R. T. , Serruys, P. W. (2004): Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 109, 1366-70.
49. Lemos, P. A. ,Lee, C. H. ,Degertekin, M. ,Saia, F. ,Tanabe, K. ,Arampatzis, C. A. ,Hoye, A. , Van Duuren, M. ,Sianos, G. ,Smits, P. C. ,De Feyter, P. ,Van Der Giessen, W. J. ,Van Domburg, R. T. , Serruys, P. W. (2003): Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 41, 2093-2099.
50. Lemos, P. A. ,Saia, F. ,Hofma, S. H. ,Daemen, J. ,Ong, A. T. ,Arampatzis, C. A. ,Hoye, A. , McFadden, E. ,Sianos, G. ,Smits, P. C. ,van-der-Giessen, W. J. , de-Feyter, P. ,van-Domburg, R. T. , Serruys, P. W. (2004): Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 43, 704-8.
51. Lemos, P. A. ,Serruys, P. W. ,Van Domburg, R. T. ,Saia, F. ,Arampatzis, C. A. ,Hoye, A. , Degertekin, M. ,Tanabe, K. ,Daemen, J. ,Liu, T. K. K. ,McFadden, E. ,Sianos, G. ,Hofma, S. H. ,Smits, P. C. ,Van Der Giessen, W. J. , De Feyter, P. J. (2004): Unrestricted Utilization of Sirolimus-Eluting Stents Compared with Conventional Bare Stent Implantation in the "Real World": The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 109, 190-195.
52. Orlic, D. ,Bonizzoni, E. ,Stankovic, G. ,Aioldi, F. ,Chieffo, A. ,Corvaja, N. , Sangiorgi, G. , Ferraro, M. ,Briguori, C. ,Montorfano, M. ,Carlino, M. , Colombo, A. (2004): Treatment of multivessel coronary artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. *J Am Coll Cardiol* 43, 1154-60.
53. Radke, P. ,Kobella, S. ,Kaiser, A. ,Franke, A. ,Schubert, D. ,Grube, E. , Hanrath, P. , Hoffmann, R. (2004): Treatment of in-stent restenosis using a paclitaxel-eluting stent: acute results and long-term follow-up of a matched-pair comparison with intracoronary β -radiation therapy. *Eur Heart J* 25, 1-6.
54. Saia, F. ,Lemos, P. A. ,Sianos, G. ,Degertekin, M. ,Lee, C. H. ,Arampatzis, C. A. ,Hoye, A. , Tanabe, K. ,Regar, E. ,van-der-Giessen, W. J. ,Smits, P. C. ,de-Feyter, P. ,Ligthart, J. ,van-Domburg, R. T. , Serruys, P. W. (2003): Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for recurrent in-stent restenosis after brachytherapy. *Am J Cardiol* 92, 200-3.
55. Serruys, P. W. ,Lemos, P. A. , Van Hout, B. A. (2004): Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: Rationale for the arterial re-vascularisation therapies study part II (ARTS II). *Heart* 90, 995-998.

56. Sousa, J. E. ,Costa, M. A. ,Abizaid, A. ,Sousa, A. G. ,Feres, F. ,Mattos, L. A., Centemero, M., Maldonado, G. ,Abizaid, A. S. ,Pinto, I. ,Falotico, R. , Jaeger, J. ,Popma, J. J. , Serruys, P. W. (2003): Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 107, 24-7.
57. Tanabe, K. ,Serruys, P. W. ,Grube, E. ,Smits, P. C. ,Selbach, G. ,van-der-Giessen, W. J. , Staberock, M. ,de-Feyter, P. ,Muller, R. ,Regar, E. ,Degertekin, M. ,Ligthart, J. M. ,Disco, C. , Backx, B. , Russell, M. E. (2003): TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 107, 559-64.
58. Zahn, R. ,Hamm, C. W. ,Zeymer, U. ,Schneider, S. ,Nienaber, C. A. ,Richardt, G. , Kelm, M. , Levenson, B. ,Bonzel, T. ,Tebbe, U. ,Schobel, W. A. ,Sabin, G. , Senges, J. (2004): Aktuelle Indikationsstellung und Sicherheit beim Einsatz des koronaren Sirolimus-Stents im klinischen Alltag in Deutschland Ergebnisse des deutschen prospektiven multizentrischen Cypher trade mark -Registers. *Herz* 29, 181-6.
59. Zahn, R. ,Hamm, C. W. ,Zeymer, U. ,Schneider, S. ,Nienaber, C. A. ,Richardt, G. , Kelm, M. , Levenson, B. ,Bonzel, T. ,Tebbe, U. ,Schobel, W. A. ,Sabin, G. , Senges, J. (2004): "Real life" use of sirolimus-eluting coronary stents in Germany Results from the prospective multi-centre German Cypher Registry. *Z Kardiologie* 93, 287-94.

Kongresspräsentation nicht per Internet zugänglich:

60. De Bruyne on behalf of the ARTS II Investigators: ARTS II 6-Month results: Arterial Revascularization Therapies study part II of the Cypher® Stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. TCT 2004

8.1.4. Studien zur Übertragbarkeit

61. Agema, W. R. ,Monraats, P. S. ,Zwinderman, A. H. ,De-Winter, R. J. ,Tio, R. A., Doevendans, P. A. ,Waltenberger, J. ,De-Maat, M. P. ,Frants, R. R. , Atsma, D. E. ,Van-Der-Laarse, A. ,Van-Der-Wall, E. E. , Jukema, J. W. (2004): Current PTCA practice and clinical outcomes in The Netherlands: the real world in the pre-drug-eluting stent era. *Eur Heart J* 25, 1163-70.
62. Clark, M. A. ,Bakhai, A. ,Lacey, M. J. ,Pelletier, E. M. , Cohen, D. J. (2004): Clinical and economic outcomes of percutaneous coronary interventions in the elderly: An analysis of medicare claims data. *Circulation* 110, 259-264.
63. Cutlip, D. E. ,Chauhan, M. S. ,Baim, D. S. ,Ho, K. K. L. ,Popma, J. J. , Car-rozza, J. P. ,Cohen, D. J. , Kuntz, R. E. (2002): Clinical restenosis after coronary stenting: Perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 40, 2082-2089.
64. Ellis, S. G. ,Bajzer, C. T. ,Bhatt, D. L. ,Brener, S. J. ,Whitlow, P. L. ,Lincoff, A. M. ,Moliterno, D. J. ,Raymond, R. E. ,Tuzcu, E. M. ,Franco, I. ,Dushman Ellis, S. ,Lander, K. J. ,Schneider, J. P. , Topol, E. J. (2004): Real-world bare metal stenting: Identification of patients at low or very low risk of 9-month coronary revascularization. *Catheter Cardiovasc Interventions* 63, 135-140.

65. Greenberg, D. ,Bakhai, A. , Cohen, D. J. (2004): Can we afford to eliminate restenosis?: Can we afford not to? J Am Coll Cardiol 43, 513-518.
66. Kugelmass, A. D. ,Cohen, D. J. ,Houser, F. ,Mack, M. ,Simon, A. W. ,Battaglia, S. L. , Tarkington, L. G. ,Becker, E. R. , Culler, S. D. (2003): Practice and outcomes of percutaneous coronary intervention in the community before drug-eluting stents: A report from the HCA database. J Invasive Cardiol 15, 121-127.
67. McCaul, K. A. ,Hobbs, M. S. T. ,Knuiman, M. W. , Gilfillan, I. (2004): Trends in two year risk of repeat revascularisation or death from cardiovascular disease after coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention in Western Australia, 1980-2001. Heart 90, 1042-1046.
68. Singh, M. ,Gersh, B. J. ,McClelland, R. L. ,Ho, K. K. L. ,Willerson, J. T. ,Penny, W. F. , Holmes Jr, D. R. (2005): Predictive factors for ischemic target vessel revascularization in the prevention of restenosis with Tranilast and its outcomes (PRESTO) Trial. J Am Coll Cardiol 45, 198-203.
69. Wu, A. H. ,Goss, J. R. ,Maynard, C. ,Stewart, D. K. , Zhao, X.-Q. (2004): Predictors of repeat revascularization after nonemergent, first percutaneous coronary intervention in the community. Am Heart J 147, 146-150.

8.2. Aus der Informationssynthese ausgeschlossene Studien

Non-RCT

70. Ruiz-Nodar, J. M. ,Frutos, A. ,Carrillo, P. ,Morillas, P. ,Valero, R. ,Rodriguez, J. A. , Gallego, J. ,Valls, A. , Bertomeu, V. (2004): Use of sirolimus-eluting stents in complex lesions: clinical and angiographic follow-up. Rev-Esp-Cardiol 57, 123-9.
71. Saia, F. ,Lemos, P. A. ,Lee, C. H. ,Arampatzis, C. A. ,Hoye, A. ,Degertekin, M. Tanabe, K. , Sianos, G. ,Smits, P. C. ,McFadden, E. ,Hofma, S. H. ,van-der-Giessen, W. J. ,de-Feyter, P. J. ,van-Domburg, R. T. , Serruys, P. W. (2003): Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. Circulation 108, 1927-9.

8.3. Im Text zitierte Literatur

Leitlinien

72. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force (1993): Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol 22, 2033-54.

73. Antman, E. M. ,Anbe, D. T. ,Armstrong, P. W. ,Bates, E. R. ,Green, L. A. , Hand, M., Hochman, J. S. ,Krumholz, H. M. ,Kushner, F. G. ,Lamas, G. A. , Mullany, C. J. ,Ornato, J. P., Pearle, D. L. ,Sloan, M. A. ,Smith, S. C., Jr. , Alpert, J. S. ,Anderson, J. L. ,Faxon, D. P. , Fuster, V. ,Gibbons, R. J. , Gregoratos, G. ,Halperin, J. L. , Hiratzka, L. F. ,Hunt, S. A. , Jacobs, A. K. (2004): ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 110, e82-292.
74. Bertrand, M. E. ,Simoons, M. L. ,Fox, K. A. A. ,Wallentin, L. C. ,Hamm, C. W. , McFadden, E., de Feyter, P. J. ,Specchia, G. , Ruzyllo, W. (2002): Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 23, 1809-1840.
75. Braunwald, E. ,Antman, E. M. ,Beasley, J. W. ,Califf, R. M. ,Cheitlin, M. D. , Hochman, J. S. , Jones, R. H. ,Kereiakes, D. ,Kupersmith, J. ,Levin, T. N. , Pepine, C. J. ,Schaeffer, J. W. , Smith, E. E. r. ,Steward, D. E. ,Theroux, P. , Gibbons, R. J. ,Alpert, J. S. ,Faxon, D. P. , Fuster, V. ,Gregoratos, G. ,Hiratzka, L. F. ,Jacobs, A. K. ,Smith, S. C. (2002): ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Online-Publikation; www.acc.org or www.americanheart.org
76. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -Herz- und Kreislafforschung (1999): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislafforschung. Interventionelle Koronartherapie. Online-Publikation; <http://www.awmf-leitlinien.de/>
77. Dietz, R. Rauch, B. (2003): Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislafforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiologie* 92, 501-521.
78. Eagle, K. A. ,Guyton, R. A. ,Davidoff, R. ,Edwards, F. H. ,Ewy, G. A. ,Gardner, T. J. ,Hart, J. C. ,Herrmann, H. C. ,Hillis, L. D. ,Hutter, A. M., Jr. ,Lytle, B. W. , Marlow, R. A. ,Nugent, W. C., Orszulak, T. A. (2004): ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 110, e340-437.
79. Gibbons, R. J. ,Abrams, J. ,Chatterjee, K. ,Daley, J. ,Deedwania, P. C. , Douglas, J. S. , Ferguson, T. B., Jr. ,Fihn, S. D. ,Fraker, T. D., Jr. ,Gardin, J. M., O'Rourke, R. A. ,Pasternak, R. C. , Williams, S. V. (2003): ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Man-

- agement of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 41, 159-68.
80. Gohlke, H. ,Kübler, W. ,Mathes, P. ,Meinertz, T. ,Schuler, G. ,Gysan, D. B. , Sauer, G. (2001): Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankung und Diabetes mellitus. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission Klinische Kardiologie durch die Projektgruppe Prävention. *Z Kardiol* 90, 148-149.
 81. Hamm, C. W. ,Arntz, H.-R. ,Bode, C. ,Giannitsis, E. ,Katus, H. ,Levenson, B. , Nordt, T. , Neumann, F. J. ,Tebbe, U. , Zahn, R. (2004): Leitlinien Akutes Koronarsyndrom. Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol* 93, 324-41.
 82. Hamm, C. W. (2004): Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 93, 72-90.
 83. Kavey, R. E. ,Daniels, S. R. ,Lauer, R. M. ,Atkins, D. L. ,Hayman, L. L. , Taubert, K. (2003): American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 107, 1562-6.
 84. Levenson, B. (2003): Positionspapier zum Einsatz von beschichteten Stents (DES) bei perkutanen Koronarinterventionen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Z Kardiol* 92, 606-12.
 85. Mudra, H. ,Bode, C. ,Grube, E. ,De Haan, F. ,Levenson, B. ,Schuler, G. , Silber, S. (2004): Consensus conference on the use of drug eluting stents in coronary heart disease. *Z Kardiol* 93, 416-422.
 86. Scanlon, P. J. ,Faxon, D. P. ,Audet, A. M. ,Carabello, B. ,Dehmer, G. J. ,Eagle, K. A. , Legako, R. D. ,Leon, D. F. ,Murray, J. A. ,Nissen, S. E. ,Pepine, C. J. , Watson, R. M. ,Ritchie, J. L. ,Gibbons, R. J. ,Cheitlin, M. D. ,Gardner, T. J. , Garson, A., Jr. ,Russell, R. O., Jr. ,Ryan, T. J. , Smith, S. C., Jr. (1999): ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 33, 1756-824.
 87. Silber, S. ,Albertsson, P. ,Aviles, F. F. ,Camici, P. G. ,Colombo, A. ,Hamm, C. , Jorgensen, E. , Marco, J. ,Nordrehaug, J. E. ,Ruzyllo, W. ,Urban, P. ,Stone, G. W. , Wijns, W. (2005): Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 26, 804-47.
 88. Smith, S. C., Jr. ,Dove, J. T. ,Jacobs, A. K. ,Kennedy, J. W. ,Kereiakes, D. , Kern, M. J. , Kuntz, R. E. ,Popma, J. J. ,Schaff, H. V. ,Williams, D. O. ,Gibbons, R. J. ,Alpert, J. P. ,Eagle, K. A. ,Faxon, D. P. ,Fuster, V. ,Gardner, T. J. , Gregoratos, G. , Russell, R. O. (2001): ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines

for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 103, 3019-41.

89. The Joint European Society of Cardiology Committee, A. C. o. C. (2000): Myocardial infarction redefined-A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36, 959-969.
90. Van-de-Werf, F. , Ardissino, D. , Betriu, A. , Cokkinos, D. V. , Falk, E. , Fox, K. A. , Julian, D. , Lengyel, M. , Neumann, F. J. , Ruzylo, W. , Thygesen, C. , Underwood, S. R. , Vahanian, A. , Verheugt, F. W. , Wijns, W. (2003): Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24, 28-66.

weitere im Text zitierte Literatur:

91. 27th Bethesda Conference (1996): Matching the intensity of risk factor management with the hazard of coronary disease events. September 14-15, 1995. *J Am Coll Cardiol* 27, 957-1047.
92. Ambrose, J. A. , Winters, S. L. , A., S. , Eng, A. , Teichholz, L. E. , Gorlin, R. , Fuster, V. (1985): Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 5, 609-616.
93. Armstrong, P. W. , Fu, Y. , Chang, W. C. , Topol, E. J. , Granger, C. B. , Betriu, A. , Van de Werf, F. , Lee, K. L. , Califf, R. M. (1998): Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia; the GUSTO-IIb investigators. *Circulation* 98, 1860-1868.
94. Bruckenberg, E. (2004): Herzbericht 2003 mit Transplantationschirurgie. 16. Bericht. Sektorenübergreifende Gesundheitsberichterstattung zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Mit vergleichenden Daten aus Österreich und anderen europäischen Staaten. (ed. Bruckenberg) Hannover.
95. Büllsfeld, L. Grube, E. (2004): ABT-578-Eluting Stents: The Promising Successor of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stent Concepts? *Herz* 29, 167-170.
96. Cameron, A. , Davis, K. B. , Green, G. , Schaff, H. V. (1996): Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts - effects on survival over a 15-year period. *New England Journal of Medicine* 334, 216-219.
97. Chesebro, J. H. , Knatterud, G. , Roberts, R. , Borer, J. , Cohen, L. S. , Dalen, J. , Dodge, H. T. , Francis, C. K. , Hillis, D. , Ludbrook, P. (1987): Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 76, 142-54.
98. Cohen, D. J. , Breall, J. A. , Ho, K. K. L. , Kuntz, R. E. , Goldman, L. , Baim, D. S. , Weinstein, M. C. (1994): Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. *Circulation* 89, 1859-1874.

99. Cohen, D. J. ,Doucet, M. ,Cutlip, D. E. ,Ho, K. K. L. ,Popma, J. J. , Kuntz, R. E. (2001): Impact of smoking on clinical and angiographical restenosis after percutaneous coronary intervention. An other smoker's paradox? *Circulation* 104, 773-778.
100. Cutlip, D. E. ,Baim, D. S. ,Ho, K. K. L. ,Popma, J. J. ,Lansky, A. J. ,Cohen, D. J. , al., e. (2001): Stent thrombosis in the modern era. A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 103, 1967-71.
101. Cutlip, D. E. ,Chhabra, A. G. ,Baim, D. S. ,Chauhan, M. S. ,Marulkar, S. , Massaro, J. ,Bakhai, A. ,Cohen, D. J. ,Kuntz, R. E. , Ho, K. K. L. (2004): Beyond restenosis: Five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 110, 1226-1230.
102. de Feyter, P. J. (2003): Percutaneous coronary intervention for unstable coronary artery disease. In: Topol, E. (Eds.):Textbook of Interventional Cardiology. Elsevier.
103. Eberli, F., Windecker, S. Meier, B. (2001): Angioplastieverfahren. In: Hombach, V. (Eds.): Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. Technik Klinik Therapie. Stuttgart New York: Schattauer.
104. Eisenberg, M. J. (2004): Drug-eluting stents: Some bare facts. *Lancet* 364, 1466-1467.
105. Ellis, S. G. (2003): Elective coronary intervention: approach, technique, and complications. In: Topol, E. (Eds.):Textbook of interventional cardiology. Philadelphia: Saunders Elsevier.
106. Emond, M. ,Mock, M. B. ,Davis, K. B. ,Fisher, L. D. ,Holmes, D. R. J. , Chaitman, B. R. , Kaiser, G. C. ,Alderman, E. , Killip, T. (1994): Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 90, 2645-57.
107. Fattori, R. Piva, T. (2003): Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 361, 247-249.
108. Furman, M. I. ,Dauerman, H. L. ,Goldberg, R. J. ,Yarzbeski, J. ,Lessard, D., Gore, J. M. (2001):Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 37, 1571-80.
109. German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000): "Toolkit" Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten. Hannover. Stand: 2000. Nicht veröffentlichtes Manuskript.
110. Gillinov, A. M. Loop, F. D. (2002): Coronary artery bypass surgery. In: Topol, E. (Eds.):Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia Baltimore New York: Topol, E. J.
111. Goldberg, R. J. ,McCormick, D. ,Gurwitz, J. H. ,Yarzebski, J. ,Lessard, D. , Gore, J. M. (1998): Age-related trends in short- and long-term survival after

acute myocardial infarction: A 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol* 82, 1311-1317.

112. Gorenai, V., Siebert, U., Perleth, M., Brundobler, M., Dintsios, C. M., Klauss, V., Rieber, M., Wasem, J., Leidl, R. (2003): Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität und gesundheitsökonomische Bewertung. Sankt Augustin: Asgard.
113. Grube, E., Buellesfeld, L. (2004): Rapamycin Analogs for Stent-Based Local Drug Delivery: Everolimus- and Tacrolimus-Eluting Stents. *Herz* 29, 162-166.
114. Guyatt, G. H., Sackett, D. L., Cook, D. J. (1993): Users' guides to the medical literature. II How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 270, 2598-601.
115. Hamm, C. W., Braunwald, E. (2000): A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 102, 118-122.
116. Hannan, E. L., Racz, M. J., Walford, G., Jones, R. H., Ryan, T. (2005): Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *New England Journal of Medicine* 352, 2174-2183.
117. Hausleiter, J., Kastrati, A., Mehilli, J., J., Schühlen, H., Pache, J., Dotzer, F., Sattelberger, U., Dirschinger, J., Schomig, A.. (2003): Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial. *Am Heart J* 146, 882-86.
118. Hlatky, M. A., Boothroyd, D. B., Melsop, K. A., Brooks, M. M., Mark, D. B., Pitt, B., Reeder, G. S., Rogers, W. J., Ryan, T. J., Whitlow, P. L., Wiens, R. D. (2004): Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 110, 1960-1966.
119. Ho, C., Banerjee, S., Martin, J., Labinaz, M., Chen, S., Mensinkai, S. (2005): Glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a systematic review of randomized clinical trials in patients undergoing percutaneous coronary intervention (Technology report no. 49) (ed. Assessment, C. C. O. H. T. A).
120. Hollis, S., Campbell, F. (1999): What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 319, 670-674.
121. Hombach, V. (2001): Klinik der koronaren Herzkrankheit. In: Hombach, V. (Eds.): Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. Technik Klinik Therapie. Stuttgart New York: Schattauer.
122. Honda, Y., Fitzgerald, P. J. (2003): Stent thrombosis. An issue revisited in a changing world. *Circulation* 108, 2-5.
123. Kalmár, P., Irrgang, E. (2003): Cardiac surgery in Germany during 2002: A report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardio Surg* 51, 25-29.

124. Kastrati, A. ,Schomig, A. ,Elezi, S. ,Schühlen, H. ,Dirschinger, J. , Hada-mitzky, M. , Wehinger, A. ,Hausleiter, J. ,Walter, H. , Neumann, F. J. (1997): Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Car-diol* 30, 1428-36.
125. Kastrati, A. ,Mehilli, J. ,Dirschinger, J. ,Pache, J. ,Ulm, K. ,Schühlen, H. , Seyfarth, M. , Schmitt, C. ,Blasini, R. ,Neumann, F. J. , Schomig, A. (2001): Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 87, 34-9.
126. Katritsis, D. G. Ionnidis, J. P. (2005): Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 111, 2906-2912.
127. Kereiakes, D. J., Choo, J. K., Young, J. J. Broderick, T. M. (2004): Throm-bosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med* 5, 9-15.
128. Laas, J. (2001): Minimal-invasive Koronarchirurgie. In: Hombach, V. (Eds.):*Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. Technik Klinik Therapie. Stuttgart New York: Schattauer.*
129. Leitz, K. H. (2001): Bypasschirurgie. In: Hombach, V. (Eds.):*Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. Technik Klinik Therapie. Stuttgart New York: Schattauer.*
130. Levenson, B. ,Albrecht, A. ,Göhring, S. ,Haerer, W. ,Herholz, H. , Kalten-bach, M. , Reifart, N. ,Sauer, G. ,Silber, S. , Troger, B. (2003): 4.Bericht des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen zur Qualitätssicherung in der diagnostischen und therapeutischen Invasivkardiologie 1999-2002. *Herz* 28, 335-47.
131. Lytle, B. W. (2001): Coronary bypass surgery. In: Fuster, V., Alexander, R. W., O'Rourke, R. A. (Eds.): *Hurst's The Heart. New York, St. Louis, San Fran-cisco: McGraw-Hill.*
132. McFadden, E. P. ,Stabile, E. ,Regar, E. ,Cheneau, E. ,Ong, A. T. L. , Kin-naird, T. ,Suddath, W. O. ,Weissman, N. J. ,Torguson, R. ,Kent, K. M. ,Pichard, A. D. ,Satler, L. F. ,Waksman, R., Serruys, P. W. (2004): Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 364, 1519-1521.
133. Meier, B. (2003): Chronic total occlusion. In: E., T. (Eds.):*Textbook of Interventional Cardiology. Elsevier.*
134. Meyer, J. ,Bokisch, A. ,Darius, G. ,Heusch, G. ,Hort, W. ,Mohr-Kahaly, S. , Rupprecht, H. J. , Voigtländer, T. (2000): Anatomie und Pathologie des Koro-nargefäßsystems, Physiologie und Pathophysiologie der Koronardurchblutung, Pathogenese der Atherosklerose. In: Erdmann, E. (Eds.):*Klinische Kardiologie. Berlin Heidelberg New York: Springer.*
135. Moher, D. ,Cook, D. J. ,Eastwood, S. ,Olkin, I. ,Rennie, D. , Stroup, D. F. (1999): Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised con-trolled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 354, 1896-900.

136. Moher, D., Schulz, K. P., Altman, D. (2001): The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 285, 1987-91.
137. Mörl, H. (1995): Koronare Herzkrankheit. Definition, Klinik und Diagnostik. In: Unger, F., Mörl, H., Dieterich, H. A. (Eds.): Interventionen am Herzen. Berlin Heidelberg New York: Springer.
138. Moses, J. W., Kipshidze, N., Leon, M. B. (2002): Perspectives of drug-eluting stents: the next revolution. *Am J Cardiovasc Drugs* 2, 163-172.
139. Perleth, M., Antes, G., Körner, T. (2003): Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse. In: German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (Eds.): Arbeitsbericht HTA-Projekt. Berlin, Hannover:
140. Popma, J. J., Berger, P., Ohman, E. M., Harrington, R. A., Grines, C., Weitz, J. I. (2004): Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126, 576S-599S.
141. Reynolds, M. R., Rinaldi, M. J., Pinto, D. S., Cohen, D. J. (2002): Current clinical characteristics and economic impact of subacute stent thrombosis. *J Invasive Cardiol* 14, 364-368.
142. Roach, G. W., Kanchuger, M., Mangano, C. M., Newman, M., Nussmeier, N., Wolman, R., Aggarwal, A., Marschall, K., Graham, S. H., Ley, C. (1996): Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *New England Journal of Medicine* 335, 1857-63.
143. Rogers, C. D. K. (2005): Drug-eluting stents: clinical perspectives on drug and design differences. *Rev Cardiovasc Med* 6 Suppl, S3-S12.
144. Sousa, J. E., Serruys, P. W., Costa, M. A. (2003): New frontiers in cardiology: Drug-eluting stents: Part I. *Circulation* 107, 2274-2279.
145. Sousa, J. E., Serruys, P. W., Costa, M. A. (2003): New frontiers in cardiology: Drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 107, 2383-2389.
146. Statistisches Bundesamt (2004): Gesundheit. Krankheitskosten 2002. Online-Publikation; www.destatis.de
147. Stierle, U., Niederstadt, C. (2003): Klinikleitfaden Kardiologie München. Jena: Urban & Fischer.
148. Topol, E. (2003): Current status and future prospects for acute myocardial infarction therapy. *Circulation* 108 [suppl III], III-6-III-13.
149. Unger, F. (1995): Grundzüge der Koronarchirurgie. In: Unger, F., Mörl, H., Dieterich, H. A. (Eds.): Interventionen am Herzen. Berlin Heidelberg New York: Springer.

150. van Buuren, F., Mannebach, H. Horstkotte, D. (2004): 20. Bericht über die Leistungszahlen der Katheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2003. Online-Publikation; www.dgk.org/leitlinien
151. Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T., Mihalcsik, L., Tsepili, M., Valsecchi, O., Kolodgie, F. D. (2004): Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 109, 701-5.
152. Vogt, A., Grube, E., Glunz, H. G., Hauptmann, K. E., Sechtem, U., Mäurer, W., Tebbe, U., Heinrich, K. W., Engel, H.-J., Kettner, W., Krawietz, W., Neuhaus, K.-L. (2000): Determinants of mortality after cardiac surgery: results of the Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) on 10525 patients. *European Heart Journal* 21, 28-32.
153. Vogt, A., Engel, H. J., Glunz, H. G., Sattelberger, U., Reil, G. H., Sechtem, U., Sabin, G., Senges, J., Hanrath, P., Neuhaus, K. L. (2002): Early results of coronary angioplasty despite more complex interventions (Registry of The German Community Hospitals 1993-2000). *Am-J-Cardiol* 90, 1005-9.
154. Weissberg, P. L., Rudd, J. H. F. (2002): Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. In: Topol, E. (Eds.): *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia Baltimore New York: Lippincott Williams & Wilkins.
155. Wessely, R., Hausleiter, J., Michaelis, C., Jaschke, B., Vogeser, M., Wintermantel, E., Kastrati, A., Schömig, A. (2005): Ein neues Stentbeschichtungssystem für individuelles, polymerfreies Coating im Katheterlabor: Präklinische Erfahrungen von ISAR (Individualized drug-eluting stent System to Abrogate Restenosis). *Z Kardiol* 94 Suppl 1.

8.4. RCT, die wegen Redaktionsschluss nicht mehr berücksichtigt werden konnten

156. Ardissino, D., Cavallini, C., Bramucci, E., Indolfi, C., Marzocchi, A., Manari, A., Angeloni, G., Carosio, G., Bonizzoni, E., Colusso, S., Repetto, M., Merlini, P. A. (2004): Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 292, 2727-34.
157. Goy, J. J., Stauffer, J. C., Siegenthaler, M., Benoit, A., Seydoux, C. (2005): A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology The TAXi trial. *J Am Coll Cardiol* 45, 308-11.
158. Kastrati, A., Mehilli, J., von-Beckerath, N., Dibra, A., Hausleiter, J., Pache, J., Schühlen, H., Schmitt, C., Dirschinger, J., Schomig, A. (2005): Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 293, 165-71.

9 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%- Konfidenzintervall
ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AMI	Acute Myocardial Infarction , akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin)
BMS	Bare Metal Stents , konventionelle Stents
BRR	Binäre Restenoserate
CABG	Coronary Artery Bypass Graft, Bypasschirurgie
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Herzmuskelspezifische Kreatinkinase
CTO	chronic total occlusion, vollständiger Verschluss eines Gefäßes
CVA	Cerebro-vascular Accident , Schlaganfall, Hirnblutung
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DES	Drug-eluting Stents, Medikamente-freisetzende Stents
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
DS	Diameter Stenosis, Durchmesserstenose in Prozent des RD
ESC	European Society of Cardiology
EF	Ejektionsfraktion, Maß für Funktion des linken Ventrikels
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International classification of diseases
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ISR	Instent-Restenose
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse
KHK	koronare Herzkrankheit
KNA	Kosten-Nutzwert-Analyse
LAD	Left Anterior Descending, einer der beiden Hauptäste der linken Koronararterie
LIMA	Arteria mammaria interna, wird als arterielles Bypassgefäß verwendet
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Event, wie MACE, aber zusätzlich Ereignisse in Blutgefäßen des Gehirns eingeschlossen
MACE	Major Adverse Cardiac Event, schwerwiegendes unerwünschtes kardiales Ereignis je nach Definition
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimal Lumen Diameter, minimaler Gefäßlumendurchmesser
Mw	Mittelwert
NICE	National Institute of Clinical Excellence (erstellt Leitlinien und führt Technologiebewertung für den britischen Gesundheitsdienst durch)
Non-TVR	Revaskularisation außerhalb des Zielgefäßes

NQWMI	MI ohne Q-Zacke
NSTEMI	Non ST Elevation Myocardial Infarktion, Myokardinfarkt ohne ST-Hebung im EKG, aber Troponin-positives Testergebnis
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention, perkutane koronare Intervention
PES	Paclitaxel eluting stent, Paclitaxel-freisetzender Stent
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, Ballondilatation
QCA	Quantitative Koronarangiografie
QWMI	Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Hebung im EKG, bei dem eine Q-Zacke entstand = transmuraler Myokardinfarkt
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus, neben LAD zweiter Ast der linken Koronararterie
RD	Reference Diameter, Durchmesser des Referenzgefäßes
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SES	Sirolimus eluting stent, Sirolimus-freisetzende Stents
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarktion, Myokardinfarkt mit ST-Hebung im EKG
SVG	Saphenus Vene Graft. Vena-saphena-Gefäß für Bypass
TCT	Transcatheter Therapeutics großer internationaler Kardiologenkongress in den USA
TLR	Target Lesion Revascularisation, Revaskularisation der Zielläsion
TVF	Target Vessel Failure, Ausfall des Zielgefäßes durch verschiedene Ereignisse wie AMI, Tod, TLR, TVR
TVR	Target Vessel Revascularisation, Revaskularisation des Zielgefäßes

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit	9
Tabelle 2: Klassifikation der stabilen Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society)	10
Tabelle 3: Klassifikation der instabilen Angina pectoris nach Braunwald 2000, zitiert nach Dietz et al. 2003	12
Tabelle 4: Einteilung des akuten Koronarsyndroms	13
Tabelle 5: Einteilung der linksventrikulären Dysfunktion	14
Tabelle 6: Klassifizierung von Koronarstenosen nach ACC/AHA 1993	15
Tabelle 7: Koronarperfusion nach TIMI-Klassifikation (Chesebro et al. 1987)	16
Tabelle 8: Kategorien für Riskofaktoren bei der Risikomodifizierung (erstellt nach ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Stable Angina).....	18
Tabelle 9: Ziele und Empfehlungen für Interventionen zur Sekundärprävention (ACC/AHA 2002, DGK 2003)	19
Tabelle 10: Frühmobilisation nach Empfehlungen der DGPR zitiert nach Stierle et al. 2003	26
Tabelle 11: Klassifikation der ACC/AHA-Empfehlungen	33
Tabelle 12: Empfehlungen zu Indikationen für Revaskularisierungstherapien bei stabiler Angina in ACC/AHA-Leitlinien, asymptomatische und leichte Angina	37
Tabelle 13: Empfehlungen zu Indikationen für Revaskularisierungstherapien bei stabiler Angina in ACC/AHA-Leitlinien, symptomatische Angina.....	40
Tabelle 14: Empfehlungen zur Revaskularisation bei akutem Koronarsyndrom ohne STEMI	45
Tabelle 15: Empfehlungen zur Revaskularisierung für Patienten mit akutem STEMI	50
Tabelle 16: Überblick, über die Komponenten von DES-Systemen, die kommerziell erhältlich sind oder für die randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten und ausreichenden Fallzahlen laufen	70
Tabelle 17: Klinische Parameter in Studien zu kardiovaskulären Interventionen	78
Tabelle 18: Angiografische Parameter in Studien zu kardiovaskulären Interventionen (nach Gorenoi et al. 2003)	79
Tabelle 19: Übersicht über die Selektion der Literaturstellen aus Datenbankrecherche und Handsuche	86

Tabelle 20: In die Informationssynthese eingeschlossene Sekundärpublikationen	88
Tabelle 21: RCT, die den Einschlusskriterien entsprachen, aber in der Informationssynthese noch nicht berücksichtigt werden konnten.....	110
Tabelle 22: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT zum Vergleich DES-BMS	111
Tabelle 23: Studiendesign der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT Teil 1	144
Tabelle 24: Studiendesign der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT Teil 2	146
Tabelle 25: Patientencharakteristika der in die Informationssynthese eingeschlossene RCT	150
Tabelle 26: Klinische Ergebnisparameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT	152
Tabelle 27: Angiografische Parameter der in die Informationssynthese eingeschlossenen RCT	161
Tabelle 28: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen.....	163
Tabelle 29: Übersicht über Ergebnisparameter verschiedener Definitionen kombinierter klinischer Ereignisse in den RCT	167
Tabelle 30: Randomisierte Studien zum Vergleich DES vs. CABG	168
Tabelle 31: Identifizierte DES-Register, die nicht berücksichtigt werden konnten	174
Tabelle 32: In die qualitative Informationssynthese eingeschlossene Publikationen	176
Tabelle 33: Aus der qualitativen Informationssynthese ausgeschlossene Publikationen	176
Tabelle 34: Studiendesign der eingeschlossenen Non-RCT	181
Tabelle 35: Komedikation und Validierung Ergebnisparameter	184
Tabelle 36: Ergebnisse alle Indikationen und de novo-Läsionen	190
Tabelle 37: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu Instent-Restenosen	193
Tabelle 38: Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum "akuten Koronarsyndrom" und akutem STEMI	198
Tabelle 39: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu komplexen de novo-Läsionen	203
Tabelle 40: Charakteristika und Ergebnisse zu eingeschlossenen Studien zu komplexen de novo-Läsionen Fortsetzung	205
Tabelle 41: Patientencharakteristika ARTS II im Vergleich zu ARTS I	208
Tabelle 42: Ergebnisse aus ARTS II nach 6 Monaten Follow-up	209

Tabelle 43: Beschreibung von Studien zu Revaskularisationsraten mit BMS in klinischen Alltagspopulationen.....	214
Tabelle 44: Beschreibung von Studien zu Revaskularisationsraten in klinischen Alltagspopulationen Fortsetzung.....	215
Tabelle 45: Studien zur Prädiktion von erneuten Revaskularisationen, Studiendesign..	217
Tabelle 46: Studien zur Prädiktion von erneuten Revaskularisationen, Ergebnisse	219
Tabelle 47: Studien zur Prädiktion erneuter Revaskularisationen Fortsetzung	220
Tabelle 48: Prädizierte klinische Restenoseraten nach Stenting mit BMS als Funktion der Läsionslänge, des Durchmessers des Referenzgefäßes und Diabetes aus Greenberg 2004.....	222
Tabelle 49: Subpopulationen mit Revaskularisationsrisiko von bis zu 10%, vorhergesagte und beobachtete Werte nach Ellis 2004	223
Tabelle 50: Beobachtete Revaskularisationsraten (%) bei Patienten mit de novo Läsionen nach 9 Monaten aus Ellis et al. 2004	223

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus für Revaskularisationstherapien aus der Leitlinie der DGK für Diagnostik und Therapie der KHK 2003	36
Abbildung 2: Flussdiagramm der Literaturstellen aus den Recherchen in elektronischen Datenbanken	85
Abbildung 3: Flussdiagramm der eingeschlossenen RCT der Metaanalyse DES vs. BMS	121
Abbildung 4: Mortalität nach 30 Tagen.....	122
Abbildung 5: Mortalität nach einem Jahr "Random-Effects-Modell"	123
Abbildung 6: Mortalität 2 Jahre.....	123
Abbildung 7: Mortalität 3 Jahre.....	124
Abbildung 8: Stentthrombosen 30 Tage.....	125
Abbildung 9: Thrombosen 1 Jahr "Random-Effects-Modell"	125
Abbildung 10: Thrombosen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“	126
Abbildung 11: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 30 Tage „Random-Effects-Modell“	128
Abbildung 12: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“	128
Abbildung 13: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“	129
Abbildung 14: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 3 Jahre	129
Abbildung 15: Binäre Restenoserate im Segment 6 Monate „Random-Effects-Modell“ .	130
Abbildung 16: Binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Random-Effects-Modell“	130
Abbildung 17: Später Lumenverlust im Stent 6 Monate "Random-Effects-Modell"	132
Abbildung 18: Später Lumenverlust im Segment 8 oder 9 Monate "Random-Effects-Modell".....	133
Abbildung 19: Zielläsionsrevaskularisierungen 1 Jahr „Random-Effects-Modell“	134
Abbildung 20: Zielläsionsrevaskularisierungen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“	135
Abbildung 21: Zielgefäßrevaskularisierungen 1 Jahr „Random-Effects-Modell“	137
Abbildung 22: Zielgefäßrevaskularisierungen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“	138

Abbildung 23: kombinierte Ereignisrate 1 Jahr "Random-Effects-Modell"	139
Abbildung 24: Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre "Random-Effects-Modell"	139
Abbildung 25: Kombinierte Ereignisrate 3 Jahre	140
Abbildung 26: Flussdiagramm der einbezogenen RCT für alle Diabetiker	141
Abbildung 27: Flussdiagramm der eingeschlossenen RCT bei Nichtdiabetikern	141
Abbildung 28: Flussdiagramm der eingeschlossenen RCT bei Nicht-insulinabhängigen Diabetikern	142
Abbildung 29: Flussdiagramm der eingeschlossenen RCT bei insulinabhängigen Diabetikern	142
Abbildung 30: Funnelplot zur Metaanalyse von 10 RCT mit Zielgröße TLR nach einem Jahr	236
Abbildung 31: Mortalität 30 Tage.....	280
Abbildung 32: Mortalität 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“	280
Abbildung 33: Mortalität 1 Jahr "Random-Effects-Modell"	281
Abbildung 34: Mortalität 1 Jahr polymerbeschichtete DES „Random-Effects-Modell“	281
Abbildung 35: Mortalität 2 Jahre	282
Abbildung 36: Mortalität 3 Jahre	282
Abbildung 37: Stentthrombosen 30 Tage	283
Abbildung 38: Stentthrombosen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“	283
Abbildung 39: Stentthrombosen 1 Jahr "Random-Effects-Modell"	284
Abbildung 40: Stentthrombosen 1 Jahr polymerbeschichtete DES "Fixed-Effects-Modell"	284
Abbildung 41: Stentthrombosen 1 Jahr polymerbeschichtete DES "Random-Effects- Modell"	285
Abbildung 42: Stentthrombosen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“	285
Abbildung 43: Thrombosen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“	286
Abbildung 44: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 30 Tage „Fixed-Effects- Modell“	286
Abbildung 45: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 30 Tage „Random-Effects- Modell“	287
Abbildung 46: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“	287
Abbildung 47: Myokardinfarkte 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“ polymerbeschichte DES..	288

Abbildung 48: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“	288
Abbildung 49: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 3 Jahre	288
Abbildung 50: Binäre Restenoserate im Segment 6 Monate „Fixed-Effects-Modell“	289
Abbildung 51: Binäre Restenoserate im Segment 6 Monate „Random-Effects-Modell“ ..	289
Abbildung 52: Binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Fixed-Effects-Modell“	290
Abbildung 53: Binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Random-Effects-Modell“	290
Abbildung 54: Später Lumenverlust im Stent 6 Monate "Fixed-Effects-Modell"	291
Abbildung 55: Später Lumenverlust im Stent 6 Monate "Random-Effects-Modell"	291
Abbildung 56: Später Lumenverlust im Segment 8 oder 9 Monate "Fixed-Effects-Modell"	292
Abbildung 57: Später Lumenverlust im Segment 8 oder 9 Monate "Random-Effects-Modell"	292
Abbildung 58: Zielläsionsrevaskularisierungen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“	293
Abbildung 59: Zielläsionsrevaskularisierungen 1 Jahr „Random-Effects-Modell“	293
Abbildung 60: Zielläsionsrevaskularisierungen 1 Jahr polymerbeschichtete DES „Fixed-effects-Modell“	294
Abbildung 61: Zielläsionsrevaskularisierungen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“	294
Abbildung 62: Zielläsionsrevaskularisierungen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“	295
Abbildung 63: Zielgefäßrevaskularisierungen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“	295
Abbildung 64: Zielgefäßrevaskularisierungen 1 Jahr „Random-Effects-Modell“	296
Abbildung 65: Zielgefäßrevaskularisierungen 1 Jahr polymerbeschichtete DES „Random-Effects-Modell“	296
Abbildung 66: Zielgefäßrevaskularisierungen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“	297
Abbildung 67: Zielgefäßrevaskularisierungen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“	297
Abbildung 68: Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“	298
Abbildung 69: Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr "Random-Effects-Modell"	298
Abbildung 70: Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr polymerbeschichtete DES "Random-Effects-Modell"	299
Abbildung 71: Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre "Fixed-Effects-Modell"	299
Abbildung 72: Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre "Random-Effects-Modell"	300

Abbildung 73: Kombinierte Ereignisrate 3 Jahre	300
Abbildung 74: Diabetiker binäre Restenoserate im Segment nach 8 oder 9 Monaten ...	301
Abbildung 75: Nichtinsulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate 8 oder 9 Monate	301
Abbildung 76: Insulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate 8 oder 9 Monate "Fixed- Effects-Modell"	301
Abbildung 77: Insulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate 8 oder 9 Monate "Random-Effects-Modell"	302
Abbildung 78: Nichtdiabetiker binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Fixed- Effects-Modell“	302
Abbildung 79: Nichtdiabetiker binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Random-Effects-Modell“	303
Abbildung 80: Diabetiker TLR 9 Monate.....	303
Abbildung 81: Diabetiker TLR 1 Jahr "Fixed-Effects-Modell"	304
Abbildung 82: Diabetiker TLR 1 Jahr "Random-Effects-Modell"	304
Abbildung 83: Diabetiker TLR 2 Jahre.....	304
Abbildung 84: Insulinabhängige Diabetiker TLR 9 Monate.....	305
Abbildung 85: Insulinabhängige Diabetiker TLR 2 Jahre.....	305
Abbildung 86: Nichtinsulinabhängige Diabetiker TLR 9 Monate.....	306
Abbildung 87: Nichtinsulinabhängige Diabetiker TLR 2 Jahre.....	306
Abbildung 88: Nichtdiabetiker TLR 9 Monate	307
Abbildung 89: Nichtdiabetiker TLR 2 Jahre	307
Abbildung 90: Diabetiker kombinierte Ereignisrate 1 Jahr.....	308
Abbildung 91: Diabetiker kombinierte Ereignisrate 2 Jahre.....	308

9.1. Literaturrecherche

Datenbank Embase 2003-2004/1 Oberfläche Webspirs 4.3 am 18.02.04

Schritt	Suchbegriffe	Treffer
#1	drug eluting	104
#2	paclitaxel eluting	10
#3	sirolimus eluting	28
#4	7-Hexanoyltaxol-eluting	0
#5	everolimus eluting	0
#6	dexamethasone eluting	1
#7	actinomycin-D eluting	0
#8	drug coated	9
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	136
#10	'transluminal-coronary-angioplasty' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	1124
#11	'coronary-artery-dilatation' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	491
#12	'coronary-stent' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	1147
#13	'coronary-artery-bypass-graft' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	1891
#14	'restenosis-' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	953
#15	'coronary-reperfusion' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	42
#16	'coronary-artery-surgery' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	247
#17	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	4329
#18	#9 or #17	4335
#19	random* in TI	3573
#20	random* in AB	21020
#21	'evaluation-' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	8234
#22	'follow-up' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	22864
#23	'prospective-study' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	7846
#24	control* or prospectiv* or volunteer*	230630
#25	#24 in TI or #24 in AB	87653
#26	'randomized-controlled-trial' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	10748
#27	'randomization-' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	3355
#28	'double-blind-procedure' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	4359
#29	'single-blind-procedure' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	578
#30	'clinical-trial' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	35230
#31	(clin* near trial*) in TI	1424
#32	(clin* near trial*) in AB	7442
#33	(singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)	5853
#34	#33 in TI or #33 in AB	4235
#35	'methodology-' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR	5126
#36	#26 or #27 or #28 or #29	14303
#37	#30 or #31 or #32 or #34 or #35 or #19 or #20	53477
#38	#21 or #22 or #23 or #25	110719
#39	('animal-experiment' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR) not (('human-experiment' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR) and ('animal-experiment' / all subheadings in DEM,DER,DRM,DRR))	39219
#40	#36 or #37 or #38	142632
#41	#39 not #40	129224
#42	#18 and #41	2146

Datenbank Medline 2003, 2004 Jan Wo 1,3,4 Feb Wo 1, Medline In-Process & Other Citations Jan Wo 4, Feb Wo 1, Oberfläche Webspirs 4.3 am 18.02.04

Schritt	Suchbegriffe	Treffer
#1	drug eluting	137
#2	paclitaxel eluting	18
#3	sirolimus eluting	50
#4	7-Hexanoyltaxol-eluting	0
#5	everolimus eluting	0
#6	dexamethasone eluting	2
#7	actinomycin-D eluting	0
#8	drug coated	15
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	200
#10	'Angioplasty-Transluminal-Percutaneous-Coronary' / all subheadings in MIME,MJME	1120
#11	'Stents-' / all subheadings in MIME,MJME	1747
#12	'Internal-Mammary-Coronary-Artery-Anastomosis' / all subheadings in MIME,MJME	52
#13	'Coronary-Artery-Bypass' / all subheadings in MIME,MJME	1300
#14	'Coronary-Restenosis' / all subheadings in MIME,MJME	361
#15	'Myocardial-Reperfusion' / all subheadings in MIME,MJME	194
#16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	3748
#17	#9 or #16	3863
#18	'Randomized-Controlled-Trials' / all subheadings in MIME,MJME	3621
#19	randomized-controlled-trial in PT	9452
#20	controlled-clinical-trial in PT	1480
#21	'Random-Allocation' / all subheadings in MIME,MJME	1851
#22	'Double-Blind-Method' / all subheadings in MIME,MJME	3350
#23	'Single-Blind-Method' / all subheadings in MIME,MJME	592
#24	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	16747
#25	(TG=ANIMALS) not ((TG=HUMAN) and (TG=ANIMALS))	66892
#26	#24 not #25	15383
#27	CLINICAL-TRIAL in PT	17405
#28	explode CLINICAL-TRIALS/ all subheadings	8236
#29	(clin* near trial*) in TI	2056
#30	(clin* near trial*) in AB	10621
#31	(singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)	7027
#32	#31 in TI or #31 in AB	5681
#33	random* in TI	33318
#34	random* in AB	5354
#35	'Research-Design' / all subheadings in MIME,MJME	2010
#36	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	57828
#37	(TG=ANIMALS) not ((TG=HUMAN) and (TG=ANIMALS))	66892
#38	#36 not #37	55317
#39	#37 not #26	40506
#40	TG=COMPARATIVE-STUDY	43468
#41	explode EVALUATION-STUDIES/ all subheadings	21800
#42	'Follow-Up-Studies' / all subheadings in MIME,MJME	12012
#43	'Prospective-Studies' / all subheadings in MIME,MJME	10823
#44	control* or prospectiv* or volunteer*	164100
#45	((control* or prospectiv* or volunteer*) in TI) or ((control* or prospectiv* or volunteer*) in AB)	133657
#46	#40 or #41 or #42 or #43 or #45	187326

#47	(TG=ANIMALS) not ((TG=HUMAN) and (TG=ANIMALS))	66892
#48	#46 not #47	164047
#49	#48 not (#26 or #39)	129758
#50	#26 or #39 or #49	185647
#51	#50 and #17	1875
	Nach Entfernung der Duplikate (nur aus MEDLINE)	1853
	Nach Entfernung der Duplikate aus EMBASE und MEDLINE	3337

Datenbank Embase 2003-2004/04 Oberfläche Winspirs 5.0 am 25.04.04

Schritt	Suchbegriffe	Treffer
#1	drug near eluting	203
#2	paclitaxel near eluting	24
#3	sirolimus near eluting	60
#4	rapamycin near eluting	11
#5	everolimus near eluting	0
#6	dexamethasone eluting	2
#7	actinomycin-D eluting	0
#8	drug near coated	108
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	329
#10	'coronary-stent' / all subheadings	1472
#11	'coronary-artery-bypass-graft' / all subheadings	2418
#12	stent*	4373
#13	'coronary artery bypass'	3071
#14	#10 or #11 or #12 or #13	7091
#15	#9 and #14	244

Datenbank SilverPlatter Medline® 2003- 2004/03, 2004/04-2004/04 week 1,2,3, Medline® In-Process & Other Citations Apr week 3 2004/04-2004/04, Oberfläche Winspirs 5.0 am 25.04.04

Schritt	Suchbegriffe	Treffer
#1	drug near eluting	152
#2	paclitaxel near eluting	31
#3	sirolimus near eluting	86
#4	rapamycin near eluting	13
#5	everolimus near eluting	1
#6	dexamethasone near eluting	2
#7	actinomycin-D eluting	0
#8	drug near coated	118
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	327
#10	'Stents-' / all subheadings	2417
#11	'Coronary-Artery-Bypass' / all subheadings	1719
#12	stents*	4005
#13	'coronary artery bypass'	2433
#14	#10 or #11 or #12 or #13	6237
#15	#9 and #14	231

	Nach Entfernung der Duplikate aus EMBASE und MEDLINE	313
--	--	-----

Eine Suche in der Cochrane Library (The Cochrane Library 2004, Issue 1) mit dem Schlagwort drug eluting stent* im Februar 2004 erbrachte nur einen Treffer. Hierbei handelte es sich um das Protokoll für einen beabsichtigten Review zum Thema BMS vs. DES von der Arbeitsgruppe, die den HTA-Bericht von NICE durchführte. Eine im September 2004 aktualisierte Recherche brachte keine zusätzlichen Treffer gegenüber den in embase und medline gefundenen Treffern.

Studien zur Übertragbarkeit: Registerdaten und Restenose

Datenbank SilverPlatter Medline® 1995- 2004, 2005/01 week 1,2,3, Medline® In-Process & Other Citations Jan week 3 2005/01 Oberfläche Winspirs 5.0 am 30.01.05

Schritt	Suchbegriffe	Treffer
#1	"Registries-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME	13241
#2	"Angioplasty-Transluminal-Percutaneous-Coronary" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME	11285
#3	"Coronary-Restenosis" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME	1547
#4	#1 and (#2 or #3)	292

Datenbank Embase 1995-12/2004 Oberfläche Winspirs 5.0 am 30.01.05

#1	"register-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR	5965
#2	"restenosis-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR	6555
#3	"percutaneous-transluminal-angioplasty" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR	6014
#4	#1 and (#2 or #3)	53

Datenbank SilverPlatter Medline® 1995- 2004, 2005/01 week 1,2,3, Medline® In-Process & Other Citations Jan week 3 2005/01 Oberfläche Winspirs 5.0 am 30.01.05

Schritt	Suchbegriffe	Treffer
#1	"Coronary-Restenosis" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME	1547
#2	"Stents-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME	16369
#3	#1 and #2	1040

Datenbank Embase 1995-12/2004 Oberfläche Winspirs 5.0 am 30.01.05

#1	„restenosis-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR	6450
#2	„coronary-stent" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR	5275
#3	#1 and #2	1891

	Nach Entfernung der Duplikate aus EMBASE und MEDLINE	2459
--	--	------

Literaturdienst

Vom Literaturdienst amedeo wöchentlich durchsuchte Zeitschriften:

Am Heart J
Am J Cardiol
Am J Emerg Med
Am J Med
Angiology
Ann Intern Med
Ann Thorac Surg
Arch Intern Med
Arterioscler Thromb Vasc Biol
BMJ
Chest
Circ Res
Circulation
Clin Cardiol
Eur J Cardiothorac Surg
Heart
Hypertension
J Am Coll Cardiol
J Cardiothorac Vasc Anesth
J Cardiovasc Pharmacol
J Clin Epidemiol
J Heart Lung Transplant
J Mol Cell Cardiol
J Thorac Cardiovasc Surg
JAMA
Lancet
N Engl J Med
Prog Cardiovasc Dis
Thorac Cardiovasc Surg
Thromb Haemost

Handsuche:

Zeitschrift für Kardiologie
Herz
European Heart Journal

Berücksichtigte HTA-Organisationen

Berücksichtigte Einrichtung	Internetadresse
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp
NHS Center for Reviews and Dissemination (CRD)	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm /
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=61475
l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)	www.anaes.fr
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)	http://www.dimdi.de/de/hta/index.htm
AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality (formerly: AHCPR - Agency for Health Care Policy and Research), USA	http://www.ahrq.gov/clinic/techix.htm
Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA) (<i>Agència d'Avaluació de Tecnologia</i>)	http://www.aatrm.net/html/en/dir394/
CCOHTA - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	http://www.ccohta.ca/entry_e.html
Agence d'évaluation des Technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)	http://www.aetmis.gouv.qc.ca/en/
Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)	http://www.ahfmr.ab.ca/researchers.html
British Columbia Office of Health Technology Assessment (BCOHTA)	http://www.chspr.ubc.ca/cgi-bin/pub
Medicare Services Advisory Committee (MSAC) Australien	http://www.msac.gov.au/reports.htm

Internetseiten folgender Fachgesellschaften wurden aufgesucht:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
 Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
 European Society of Cardiology
 American College of Cardiology
 American Heart Association

Weitere Internetseiten:

TCTMD
 Heartorg
 BQS
 BNK

Graue Literatur:

Siehe Fachgesellschaften
 Bruckenberg-Report

Fachtagungen bzw. Internetquellen von Fachtagungen

DGK-Tagung Mannheim 15. – 17. April 2004

American College of Cardiology 2003 und 2004

American Heart Association 2003 und 2004

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2003 und 2004

European Society of Cardiology August 2004

Canadian Cardiology Society Calgary 2004

9.2. Metaanalysen der RCT zu DES im Vergleich zu BMS

Abbildung 31: Mortalität 30 Tage

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 01 Mortalität bis 30 Tage

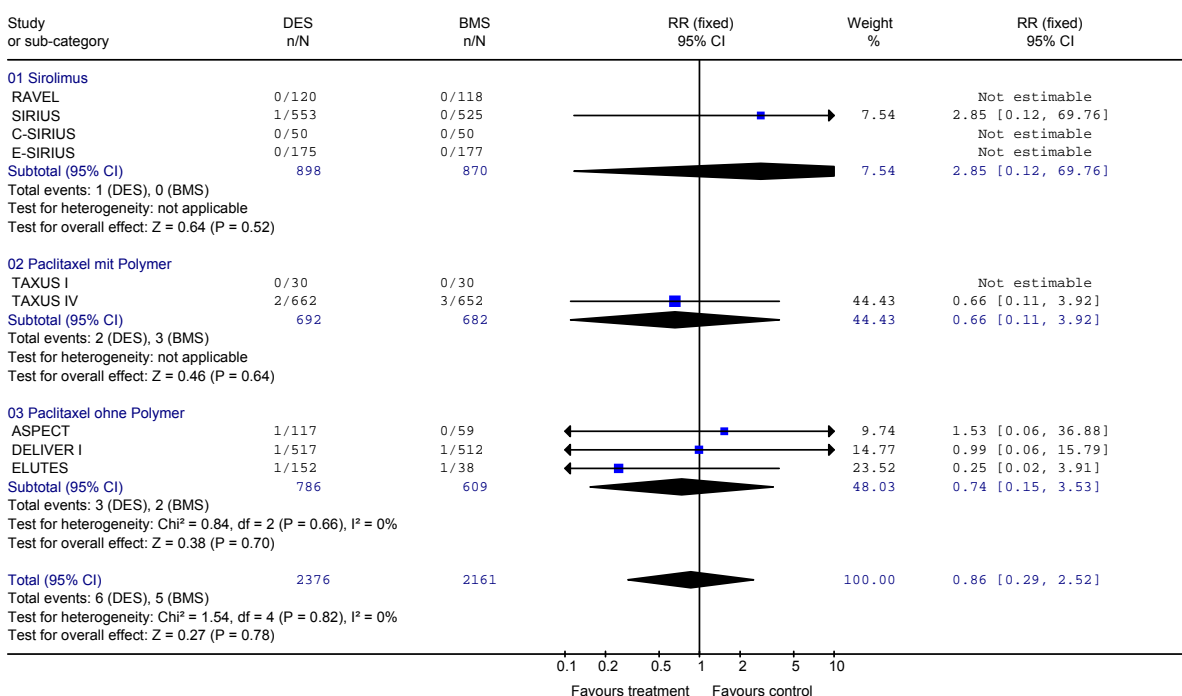


Abbildung 32: Mortalität 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 03 Mortalität 1 Jahr

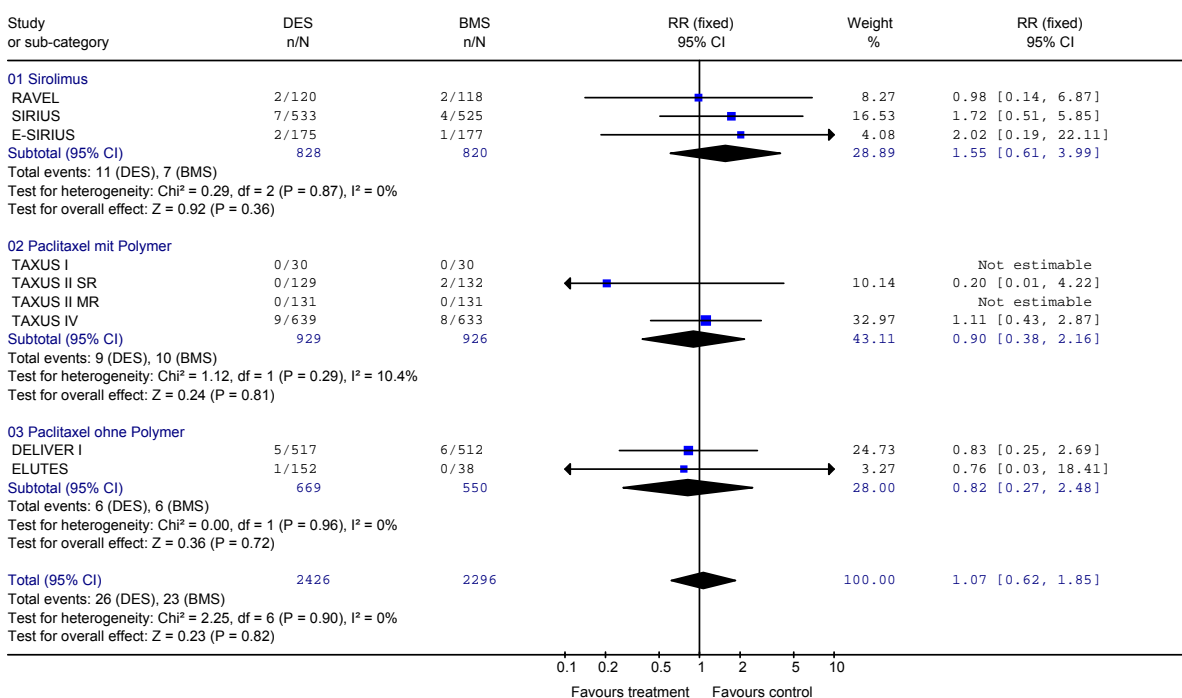


Abbildung 33: Mortalität 1 Jahr "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 03 Mortalität 1 Jahr

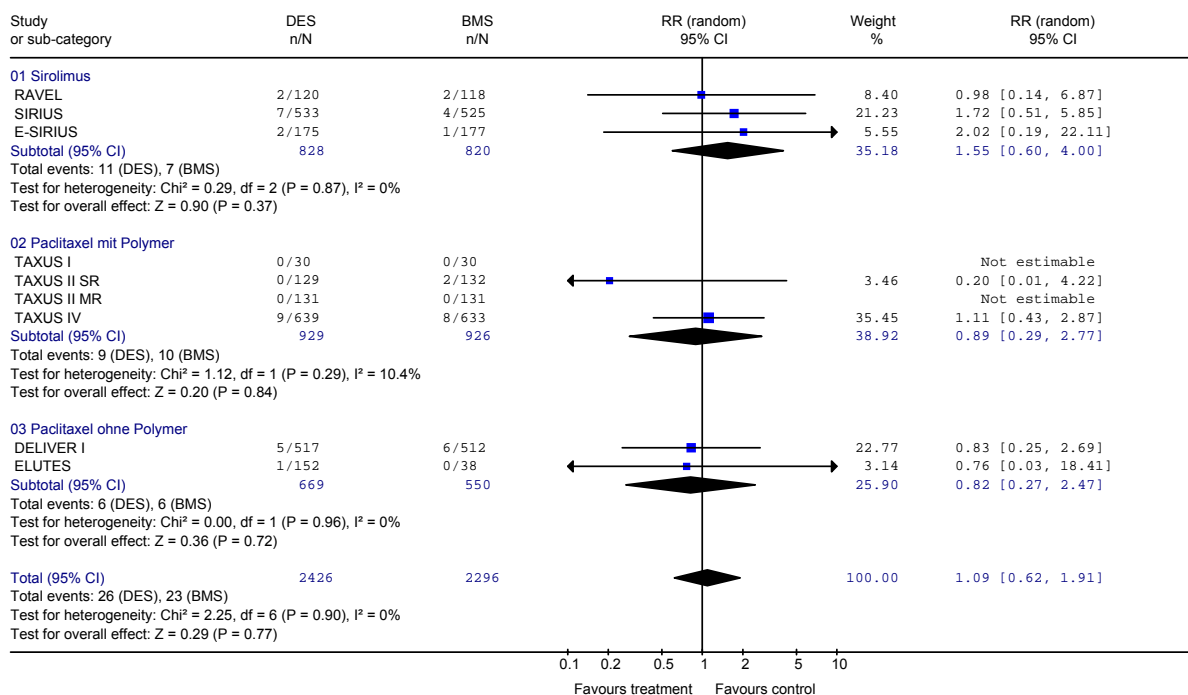


Abbildung 34: Mortalität 1 Jahr polymerbeschichtete DES „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 59 Mortalität 1 Jahr Cypher Taxus

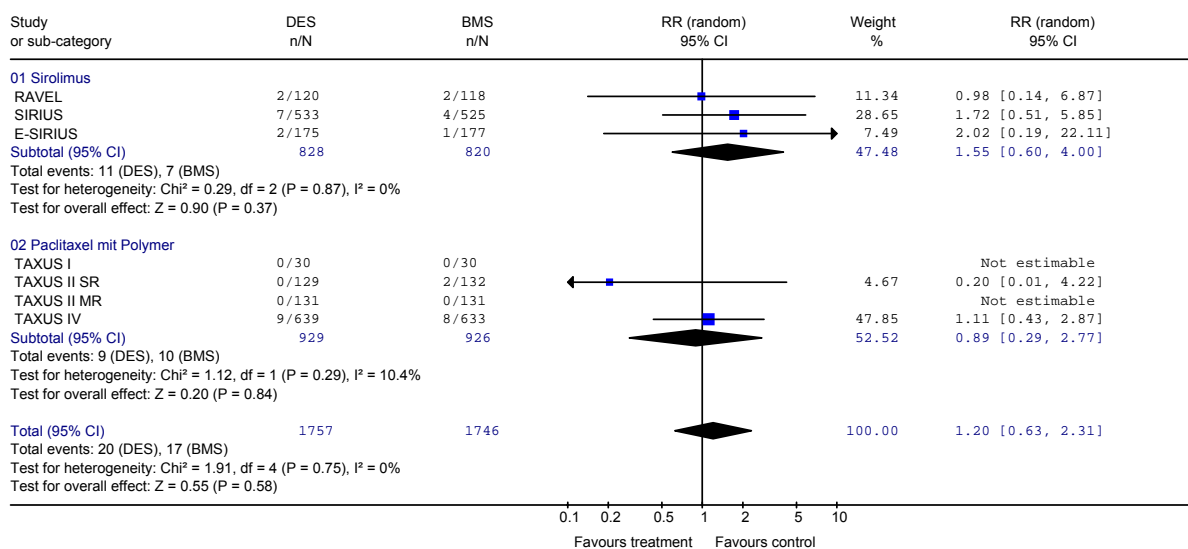


Abbildung 35: Mortalität 2 Jahre

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 04 Mortalität 2 Jahre

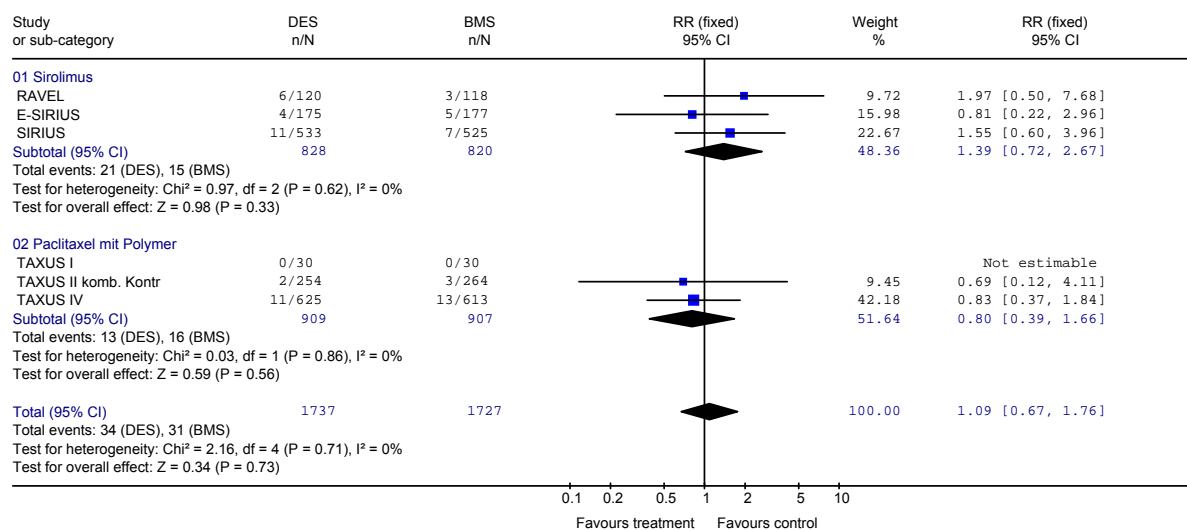


Abbildung 36: Mortalität 3 Jahre

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 25 Mortalität 3 Jahre

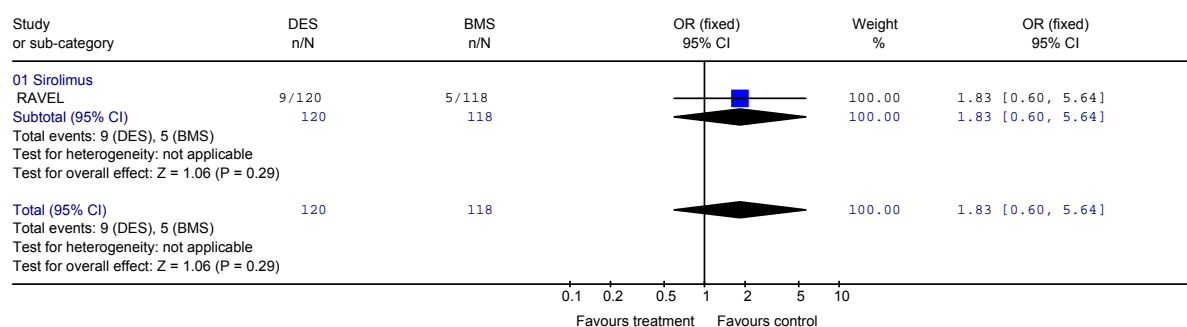


Abbildung 37: Stentthrombosen 30 Tage

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 05 Thrombose bis 30 Tage

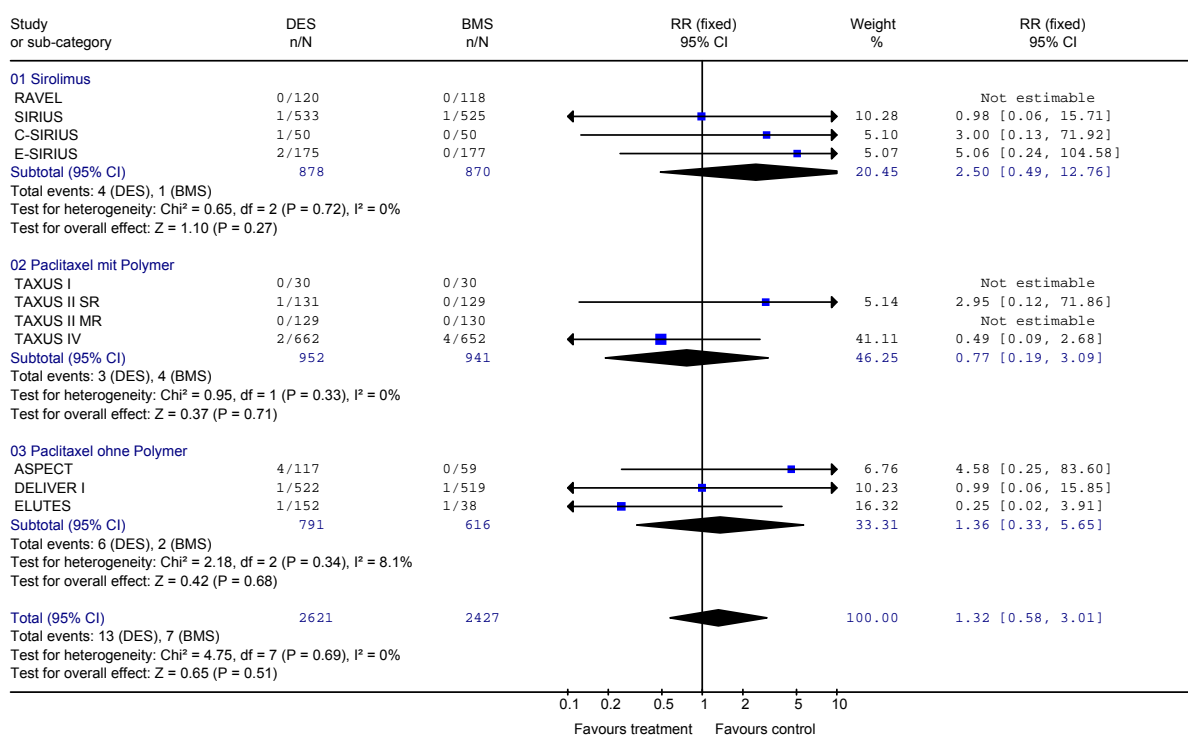


Abbildung 38: Stentthrombosen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 06 Thrombose 1 Jahr

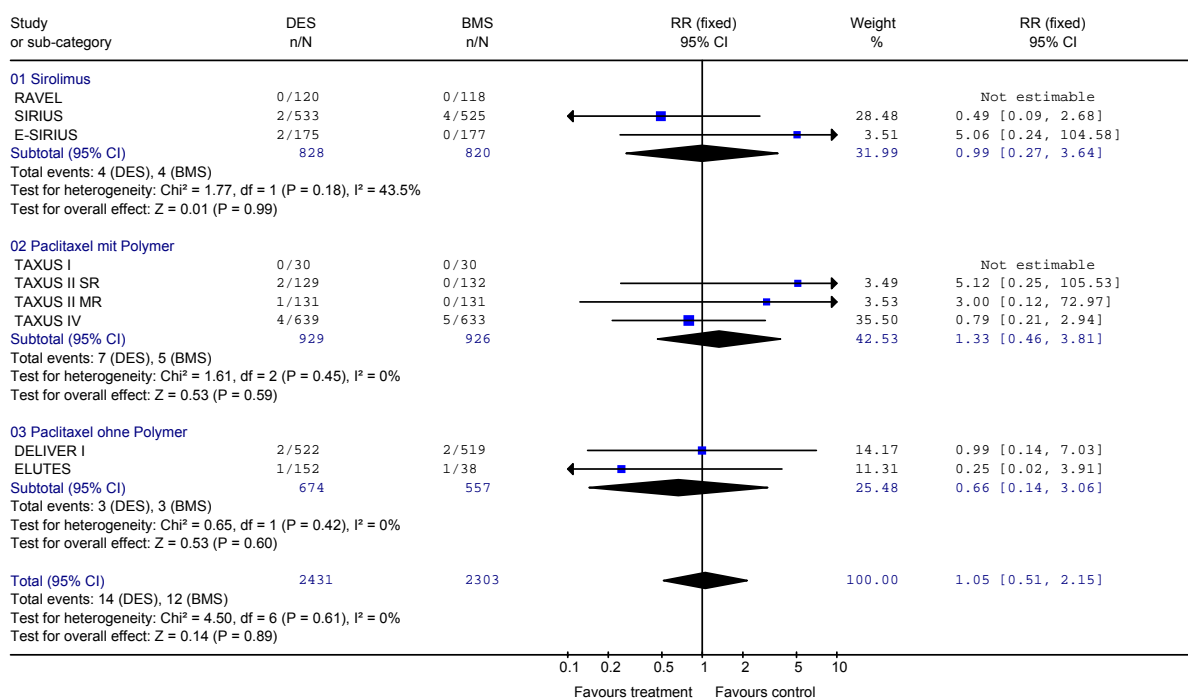


Abbildung 39: Stentthrombosen 1 Jahr "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 06 Thrombose 1 Jahr

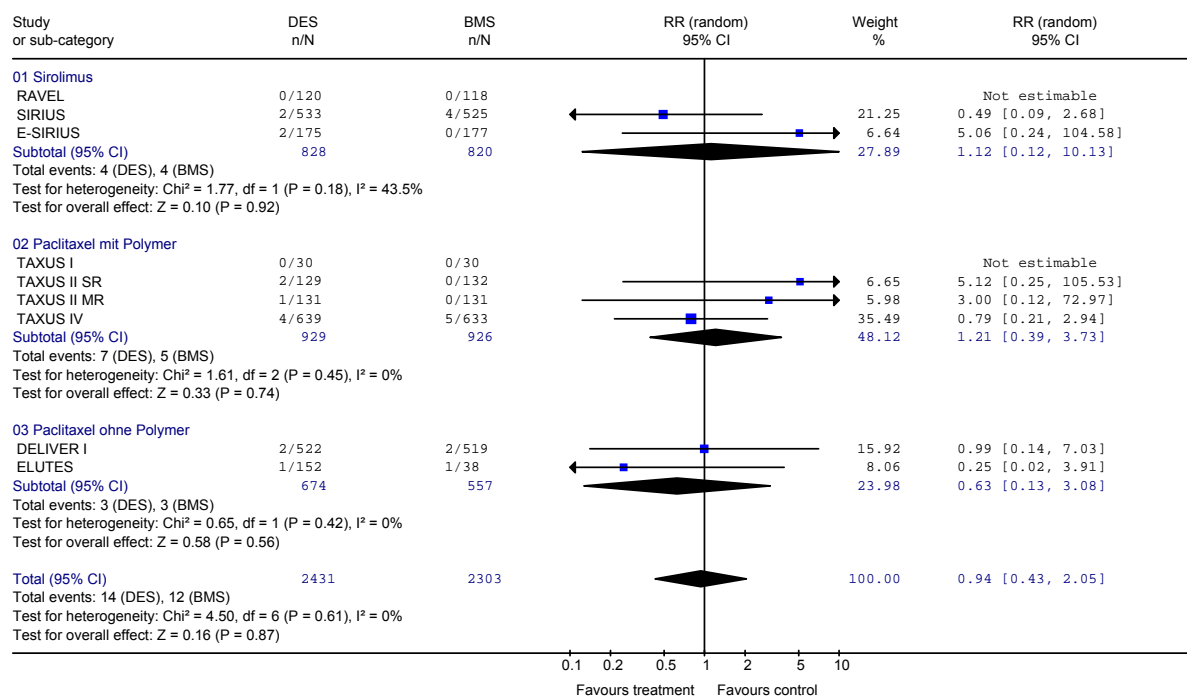


Abbildung 40: Stentthrombosen 1 Jahr polymerbeschichtete DES "Fixed-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 60 Thrombose 1 Jahr Cypher Taxus

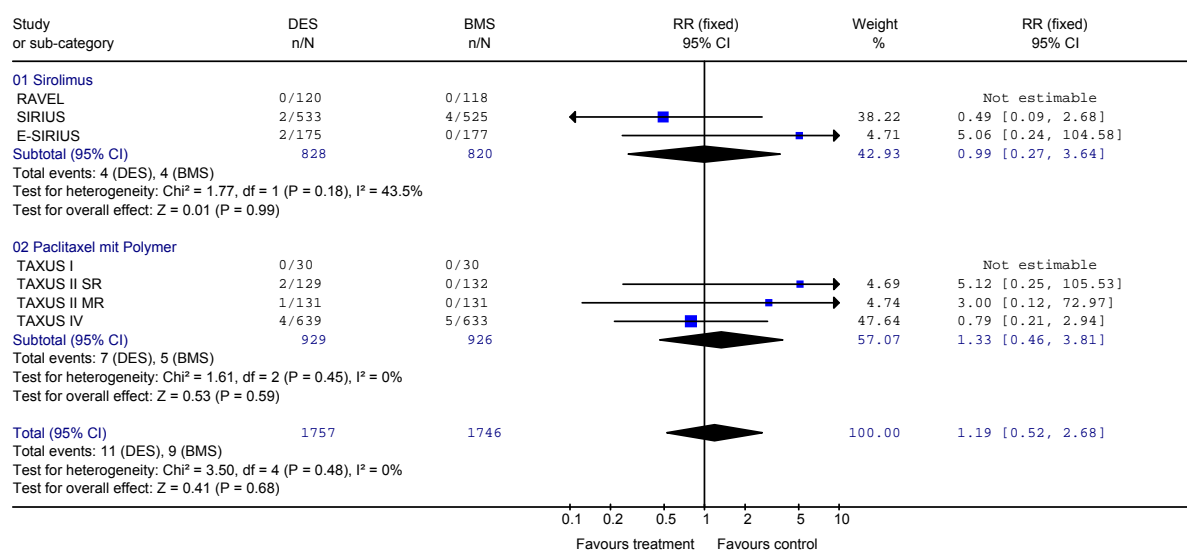
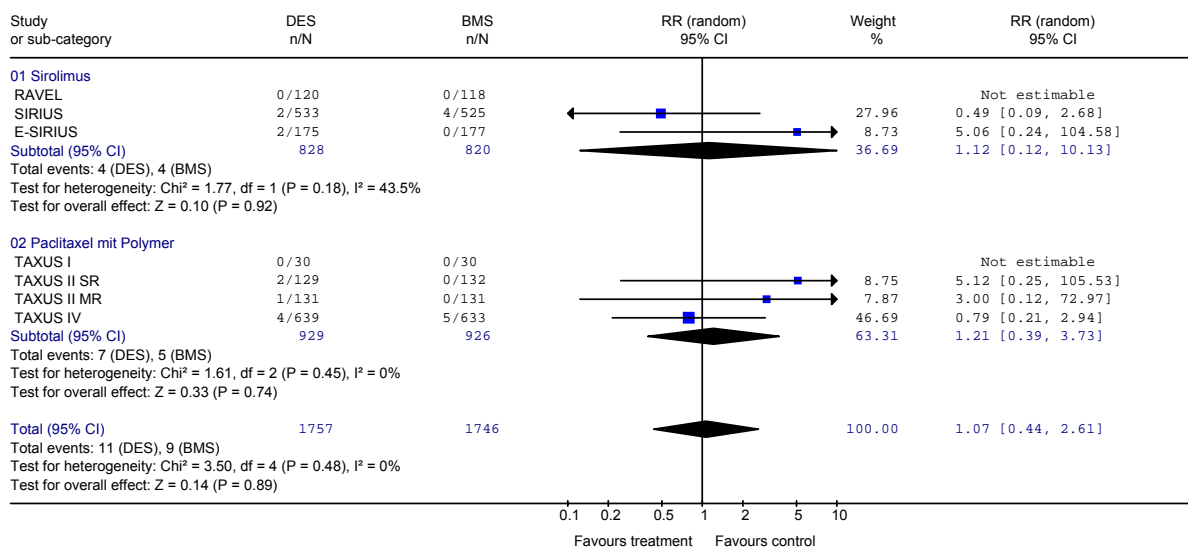


Abbildung 41: Stentthrombosen 1 Jahr polymerbeschichtete DES "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 60 Thrombose 1 Jahr Cypher Taxus

**Abbildung 42: Stentthrombosen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“**

Review: Medikamente-freisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 66 Stentthrombosen 2 Jahre

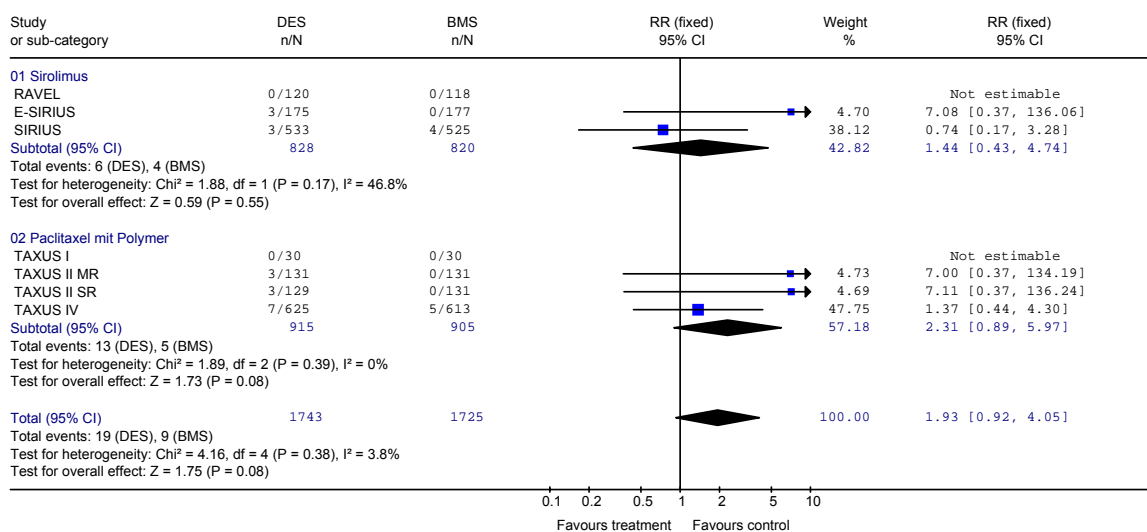


Abbildung 43: Thrombosen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamente-freisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 66 Stentthrombosen 2 Jahre

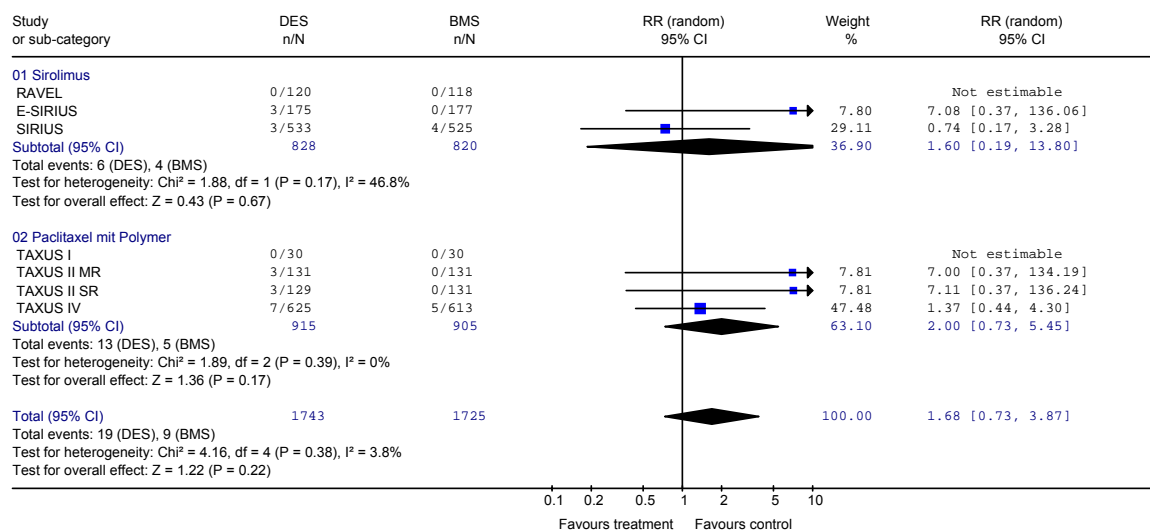


Abbildung 44: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 30 Tage „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 08 MI (QWMI und NQWMI) bis 30 Tage

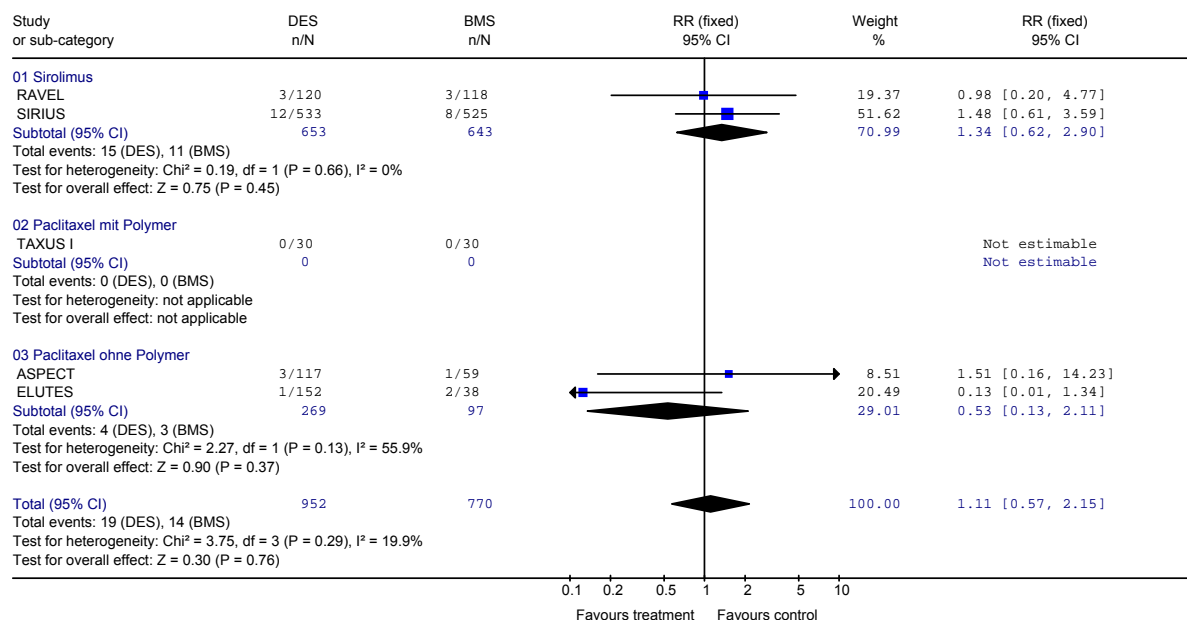


Abbildung 45: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 30 Tage „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 08 MI (QWMI und NQWMI) bis 30 Tage

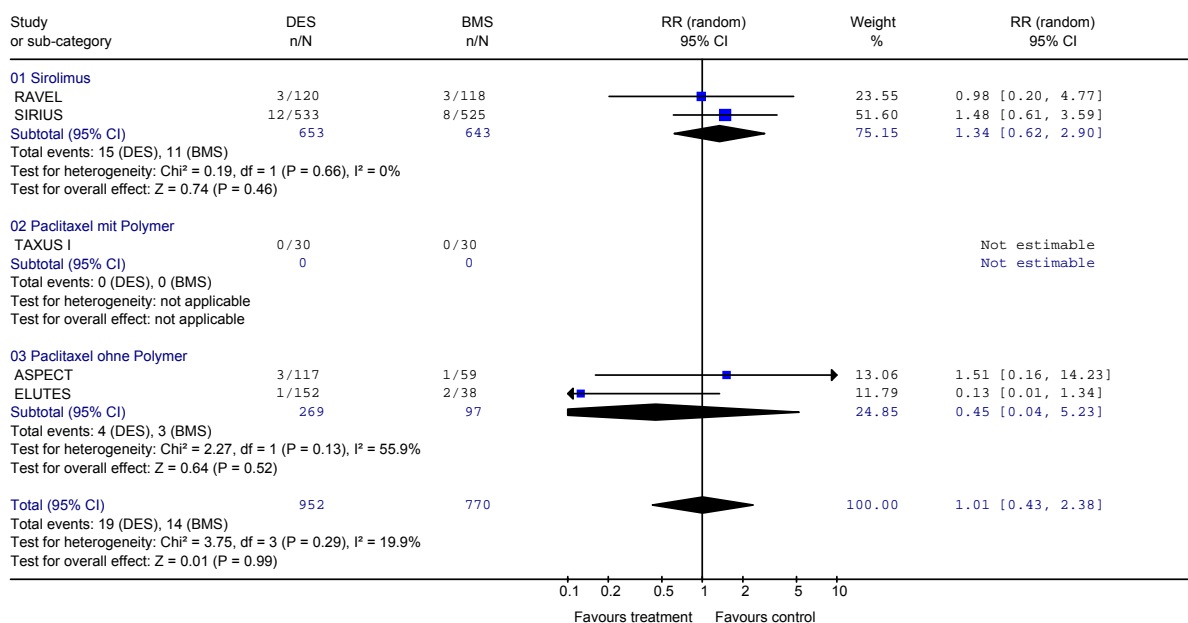


Abbildung 46: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 10 MI (QWMI und NQWMI) bis 1 Jahr

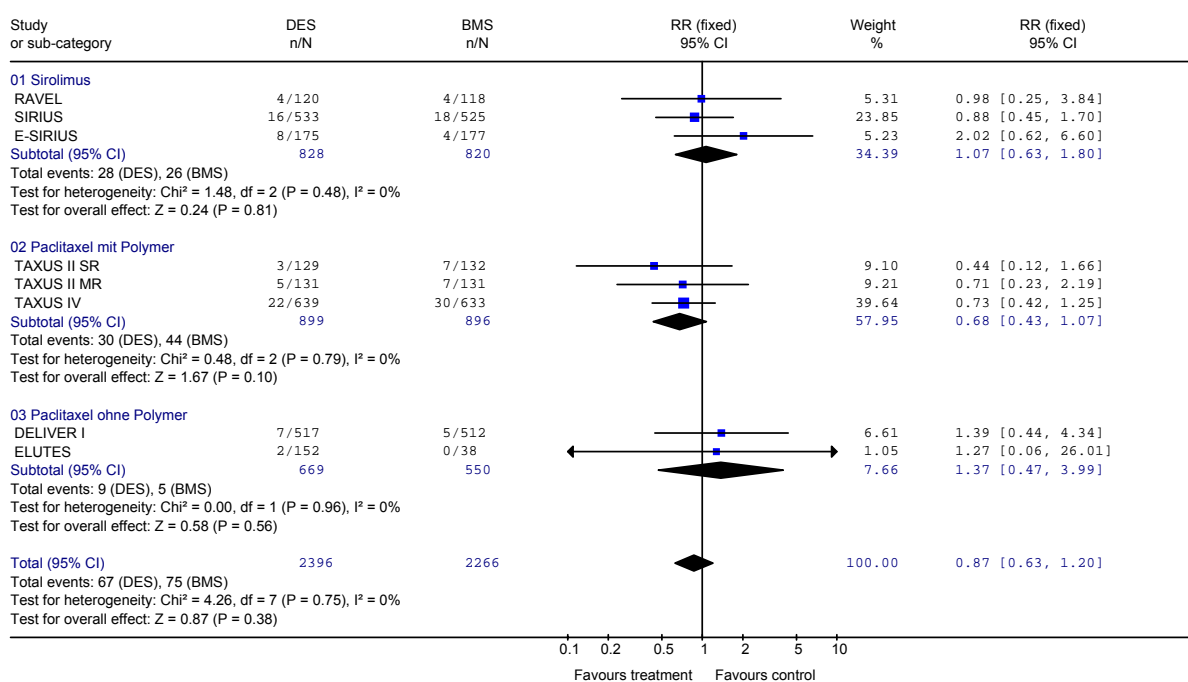
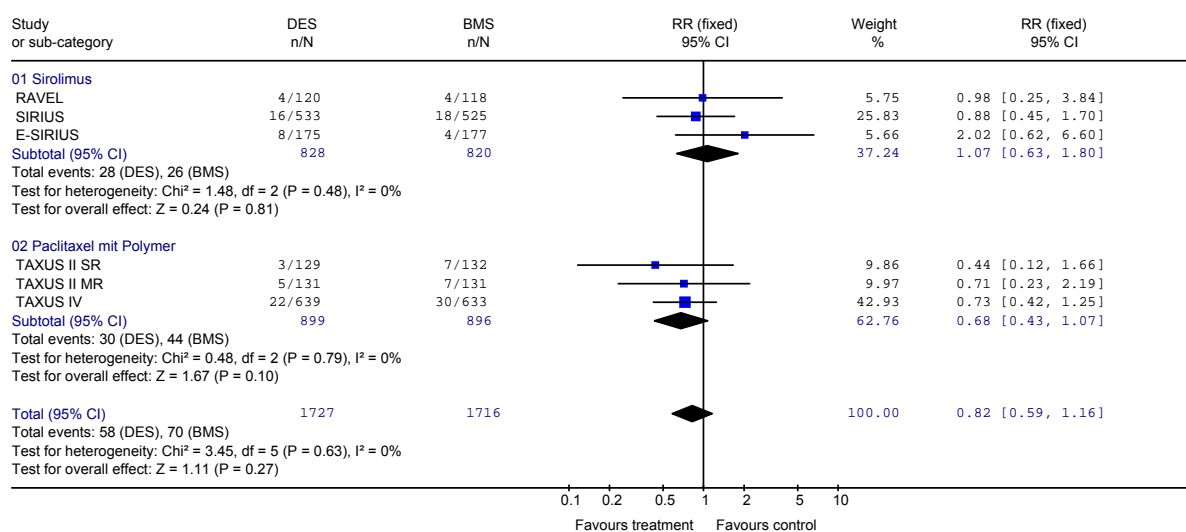
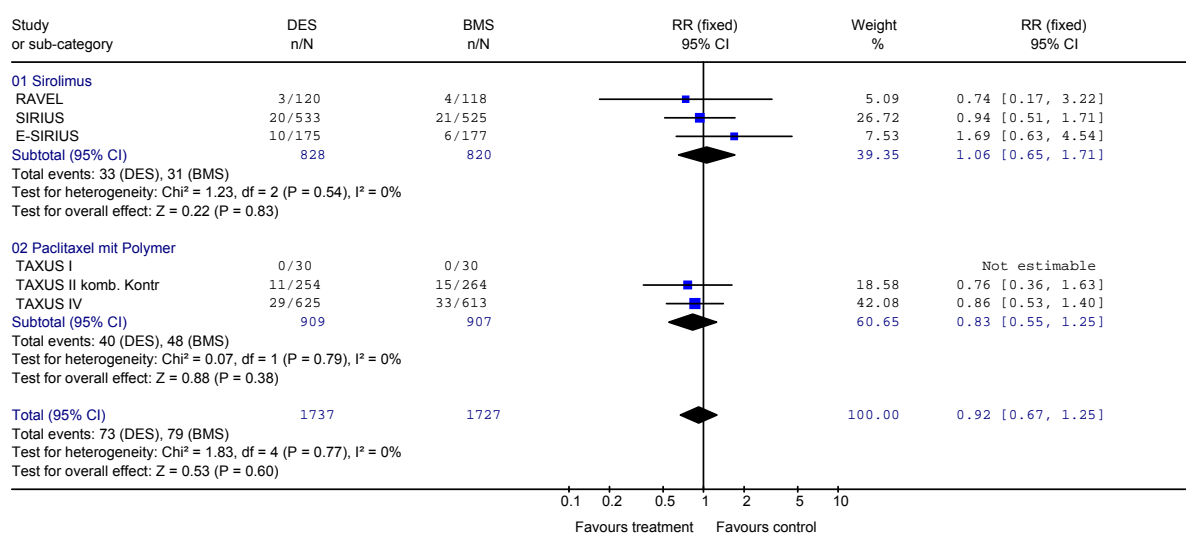


Abbildung 47: Myokardinfarkte 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“ polymerbeschichte DES

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 61 MI (QWMI und NQWMI) bis 1 Jahr Cypher Taxus

**Abbildung 48: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 11 MI (QWMI und NQWMI) bis 2 Jahre

**Abbildung 49: Myokardinfarkte Q-Wellen und Non-Q-Wellen 3 Jahre**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 12 MI (QWMI und NQWMI) bis 3 Jahre

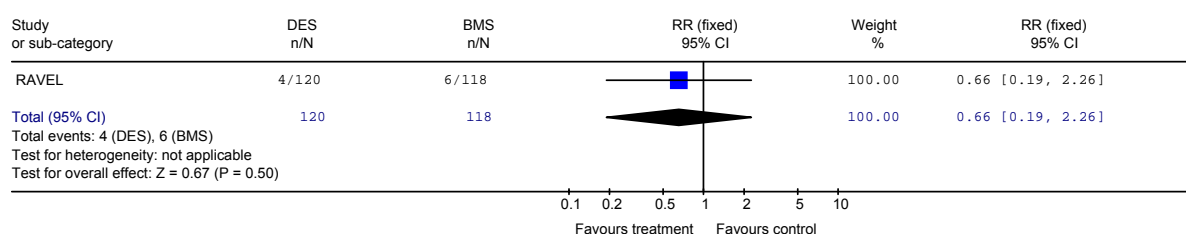


Abbildung 50: Binäre Restenoserate im Segment 6 Monate „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 16 Binäre Restenoserate insegment 6 Monate

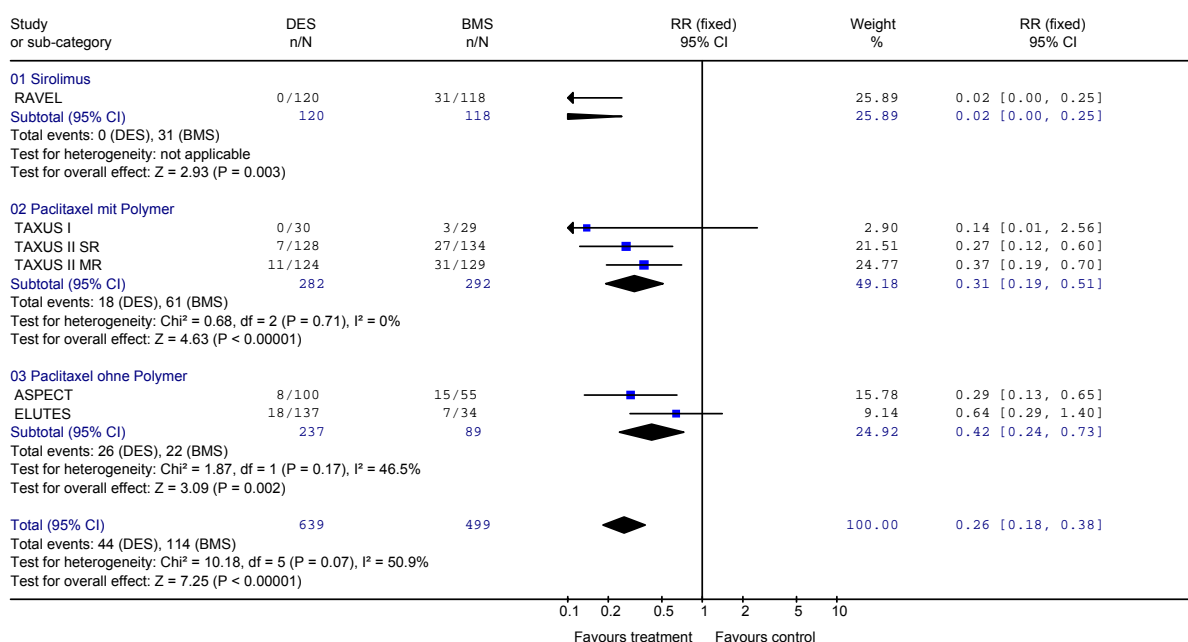


Abbildung 51: Binäre Restenoserate im Segment 6 Monate „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 16 Binäre Restenoserate insegment 6 Monate

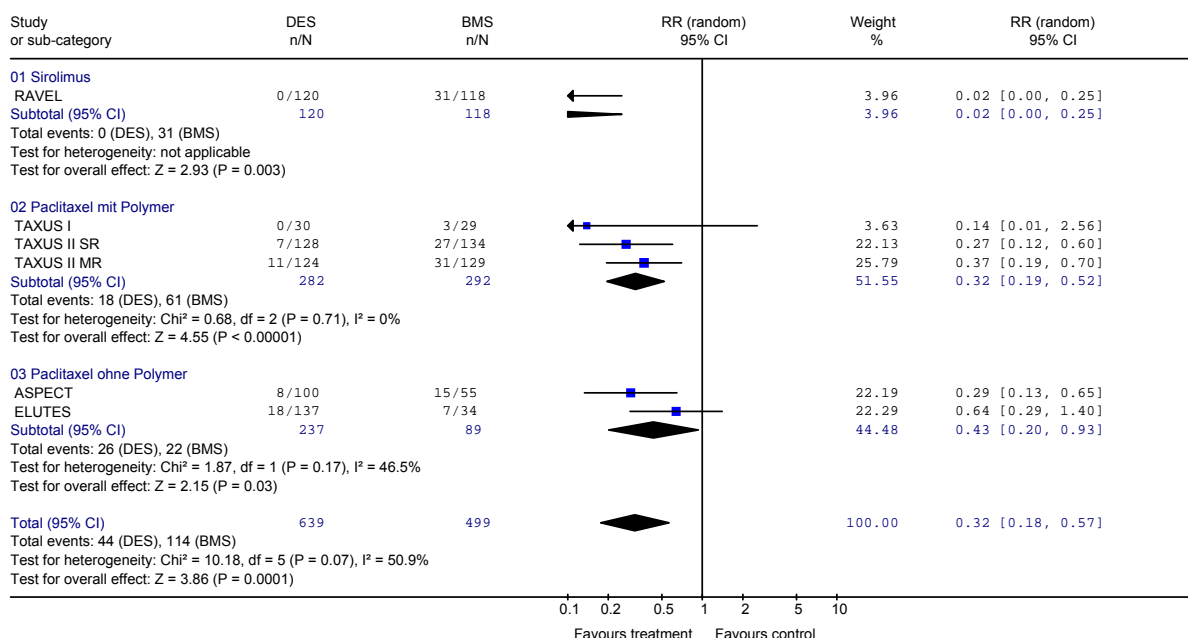


Abbildung 52: Binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 17 Binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

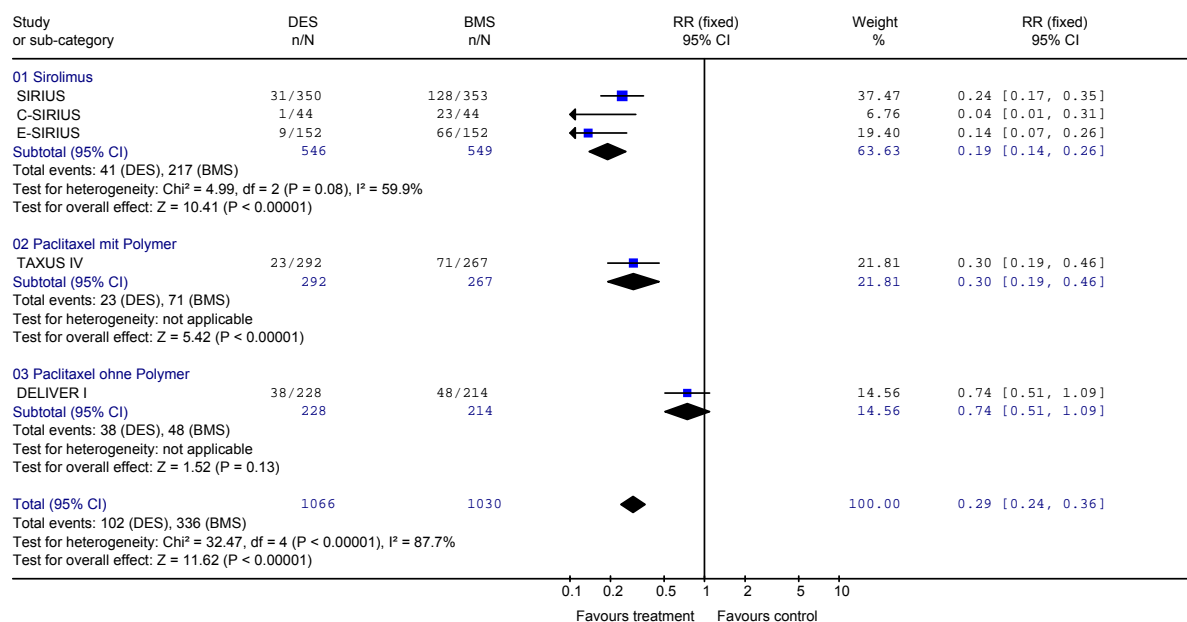


Abbildung 53: Binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 17 Binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

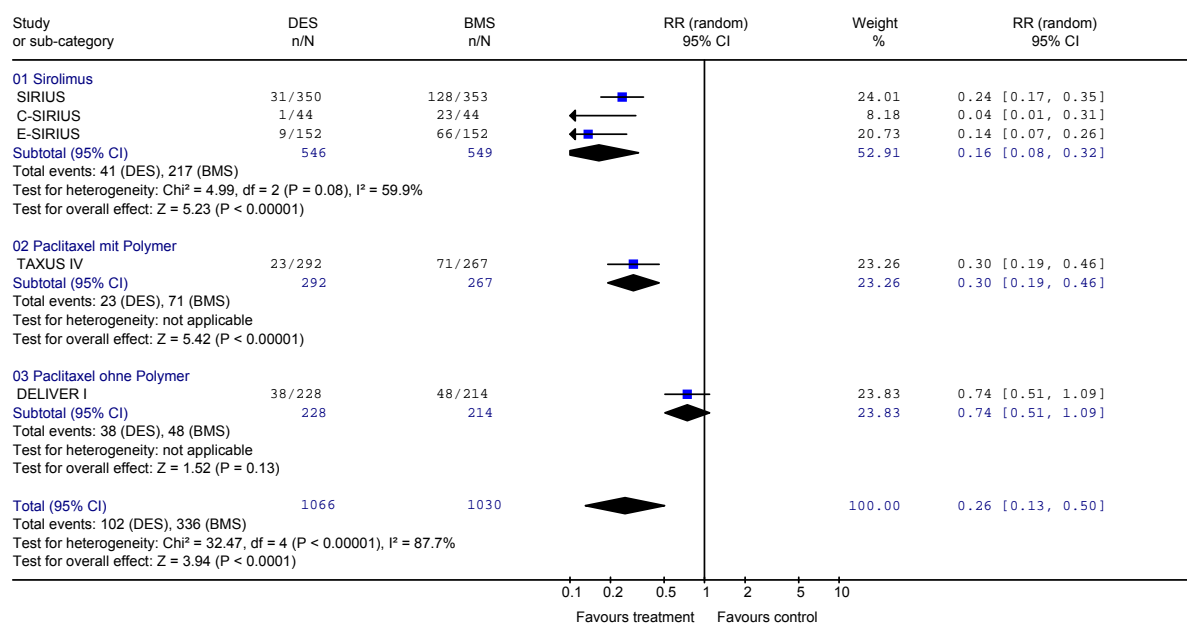
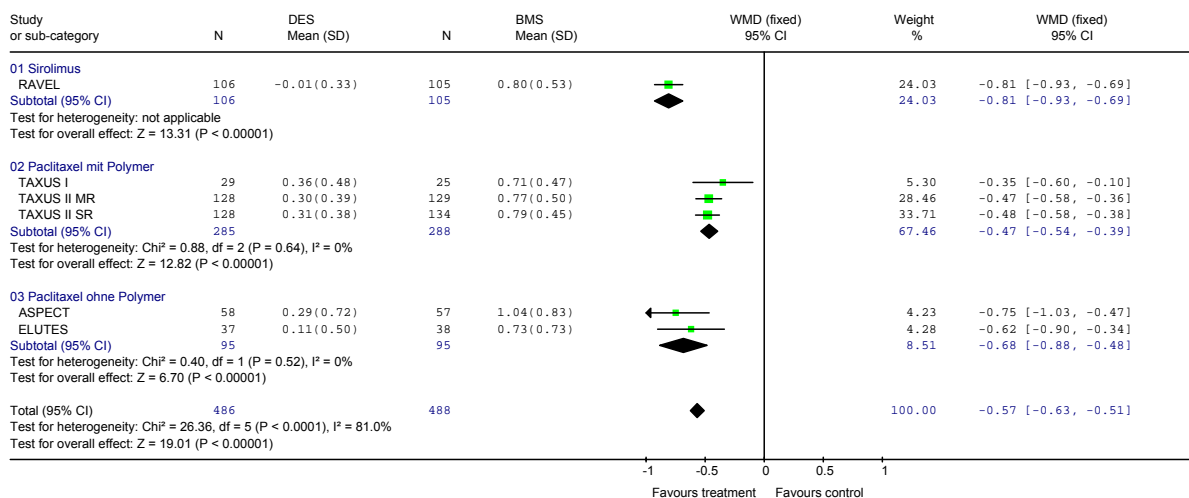


Abbildung 54: Später Lumenverlust im Stent 6 Monate "Fixed-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 35 Late lumen loss instent 6 Monate

**Abbildung 55: Später Lumenverlust im Stent 6 Monate "Random-Effects-Modell"**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 35 Late lumen loss instent 6 Monate

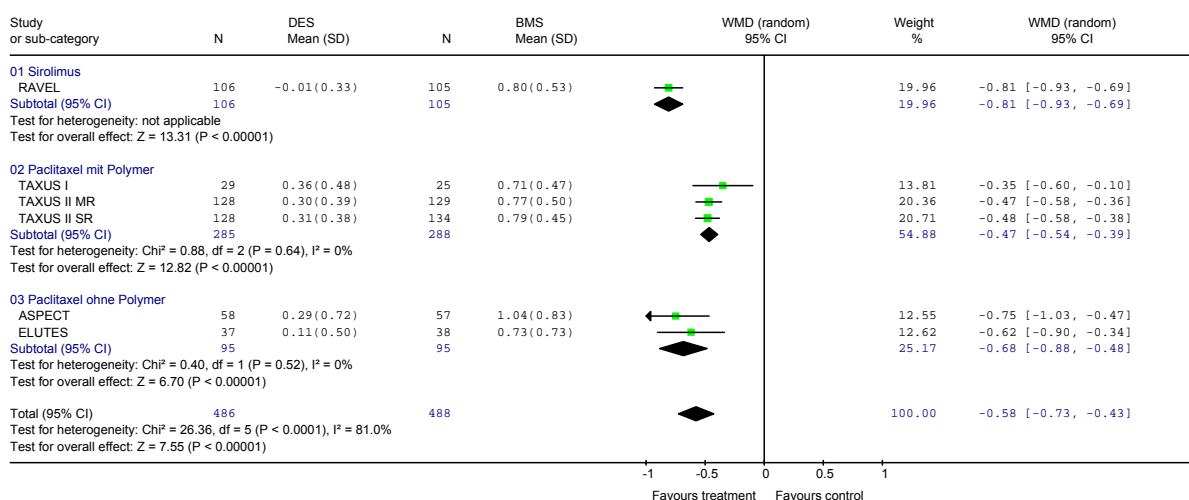
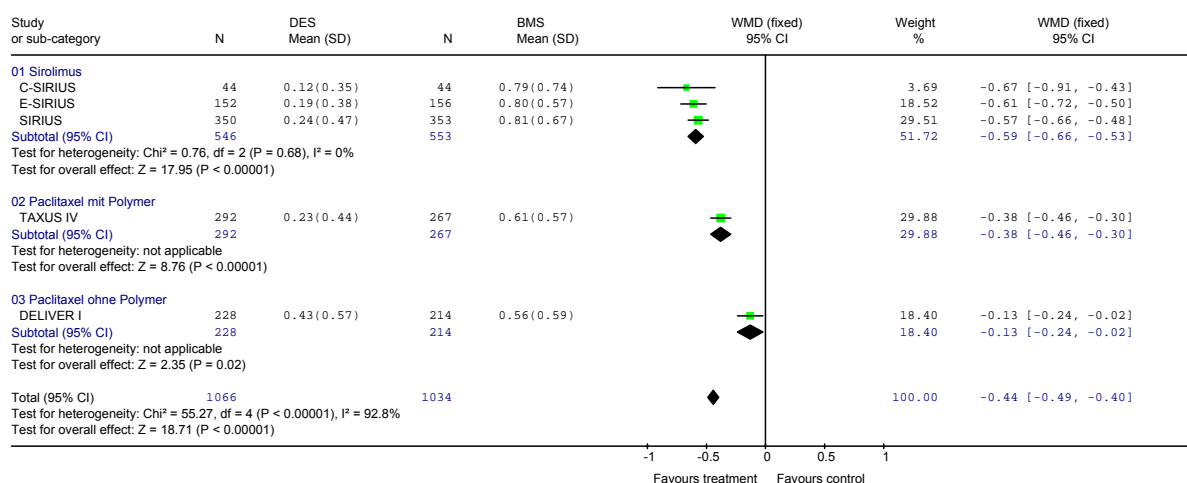


Abbildung 56: Später Lumenverlust im Segment 8 oder 9 Monate "Fixed-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 37 Late lumen loss in segment 8 oder 9 Monate

**Abbildung 57: Später Lumenverlust im Segment 8 oder 9 Monate "Random-Effects-Modell"**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 37 Late lumen loss in segment 8 oder 9 Monate

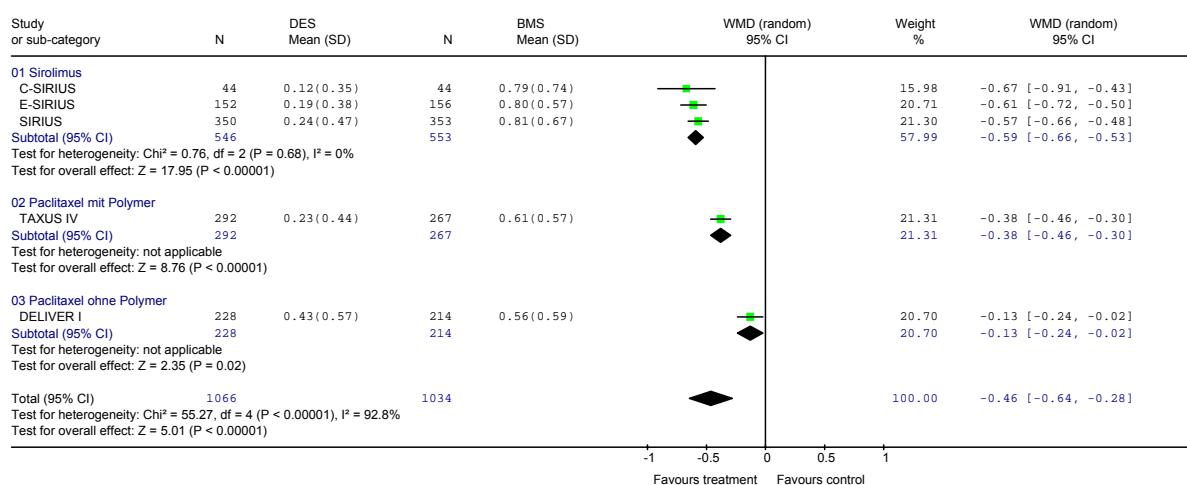


Abbildung 58: Zielläsionsrevaskularisierungen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 14 TLR (PCI+CABG) 1 Jahr

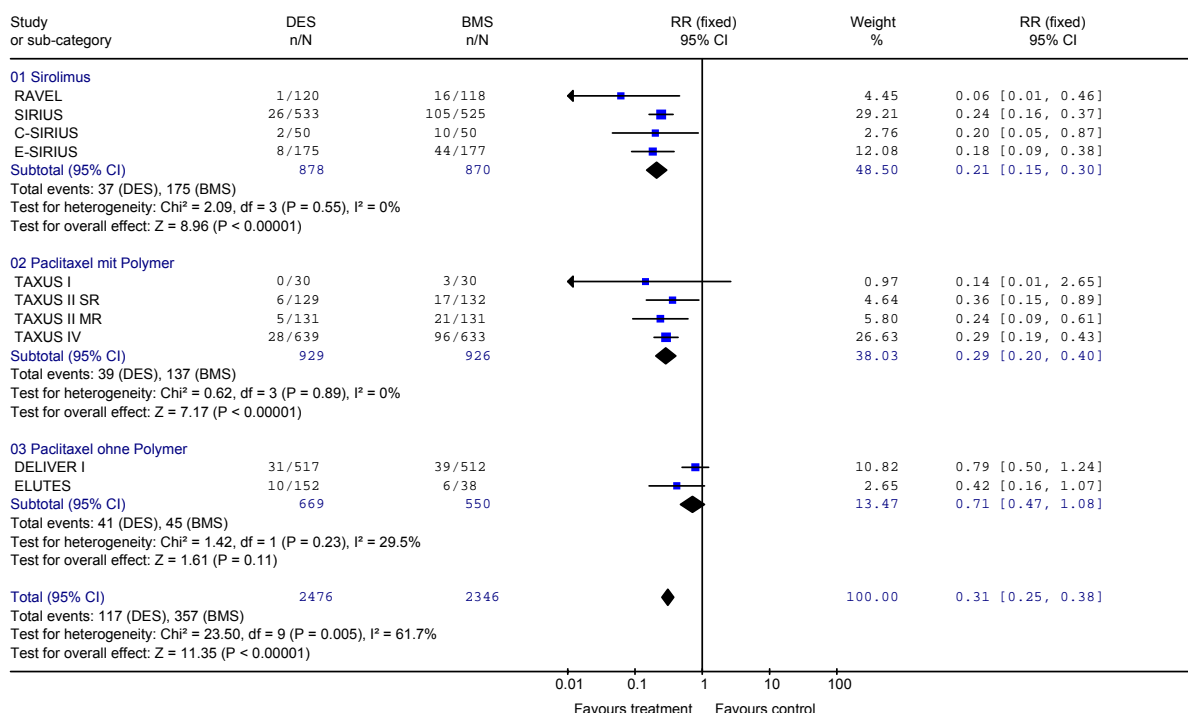


Abbildung 59: Zielläsionsrevaskularisierungen 1 Jahr „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 14 TLR (PCI+CABG) 1 Jahr

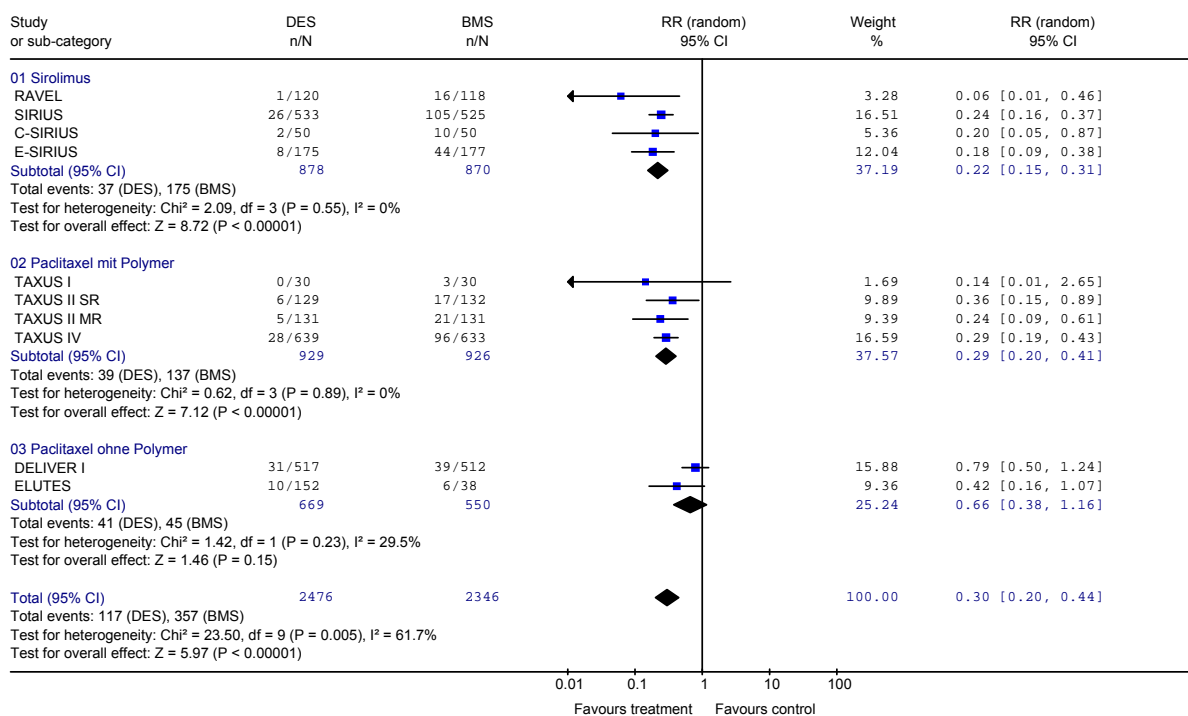


Abbildung 60: Zielläsionsrevaskularisierungen 1 Jahr polymerbeschichtete DES „Fixed-effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 58 TLR 1 Jahr nur TAXUS und Cypher

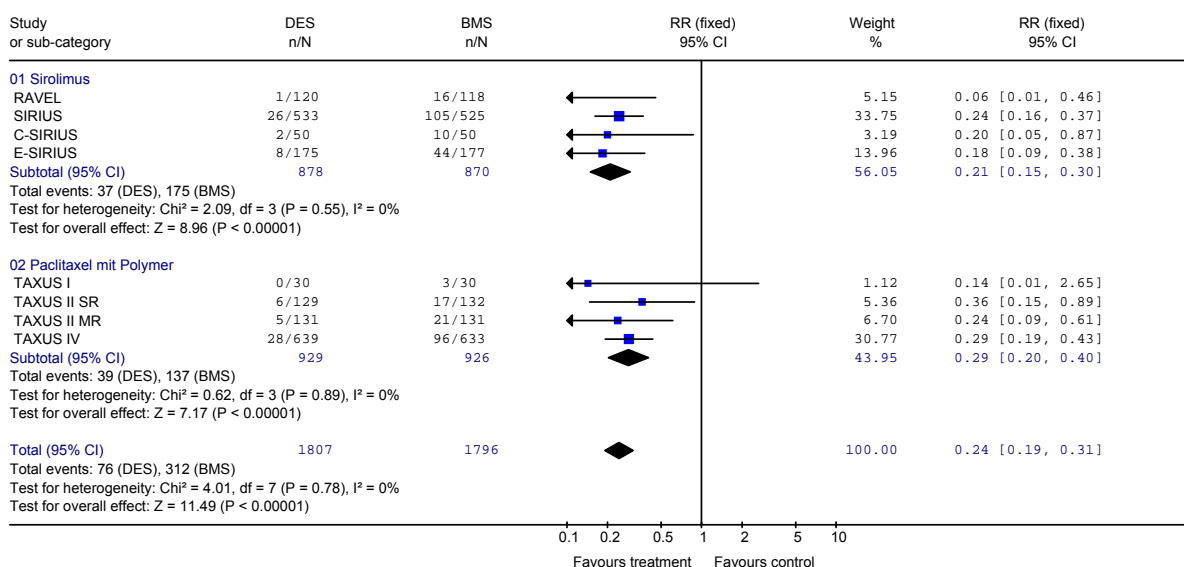


Abbildung 61: Zielläsionsrevaskularisierungen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 15 TLR (PCI+CABG) 2 Jahre

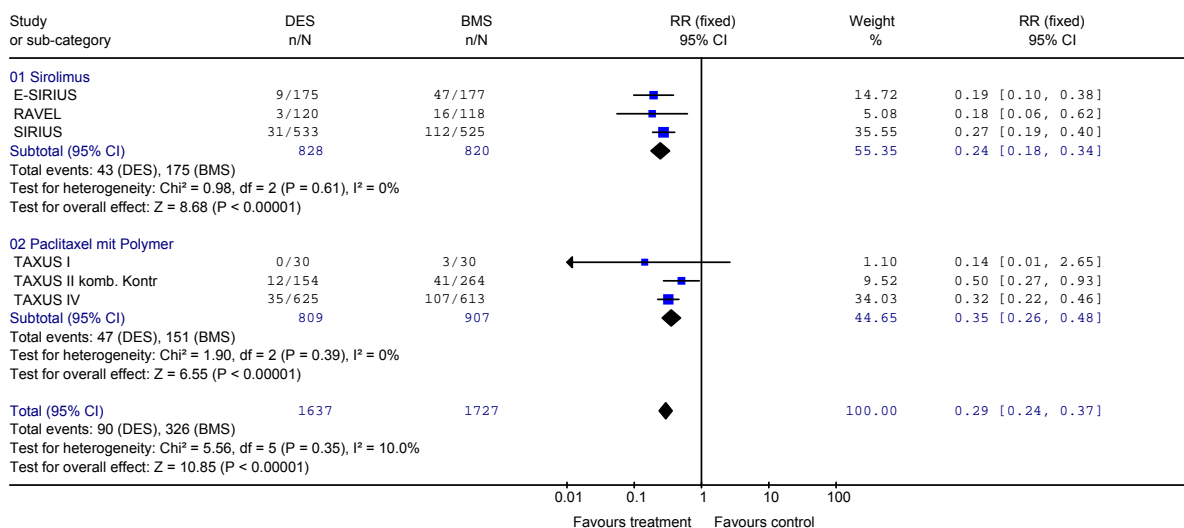


Abbildung 62: Zielläsionsrevaskularisierungen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 15 TLR (PCI+CABG) 2 Jahre

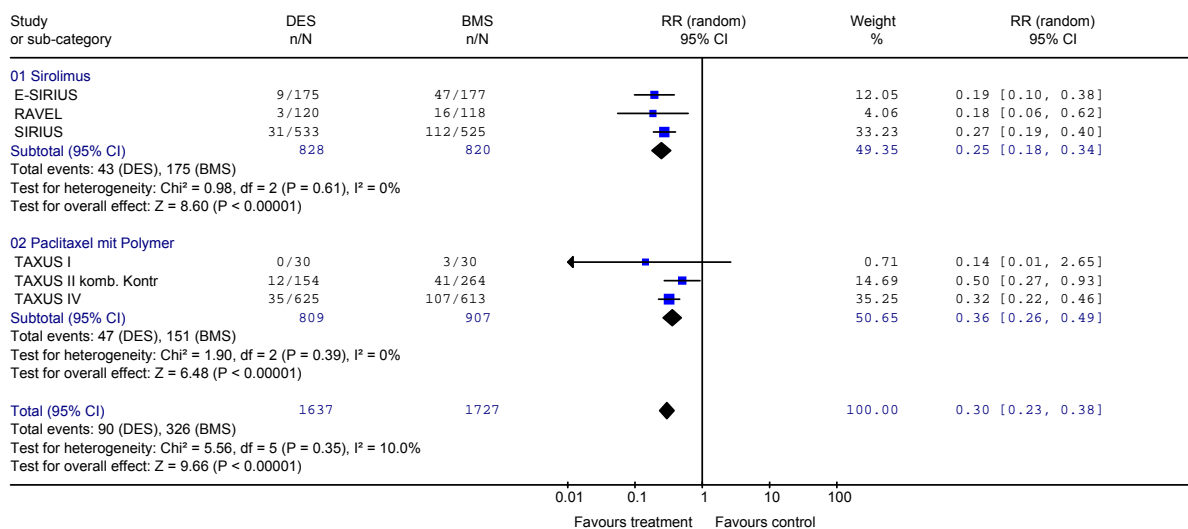


Abbildung 63: Zielgefäßrevaskularisierungen 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 18 TVR 1 Jahr

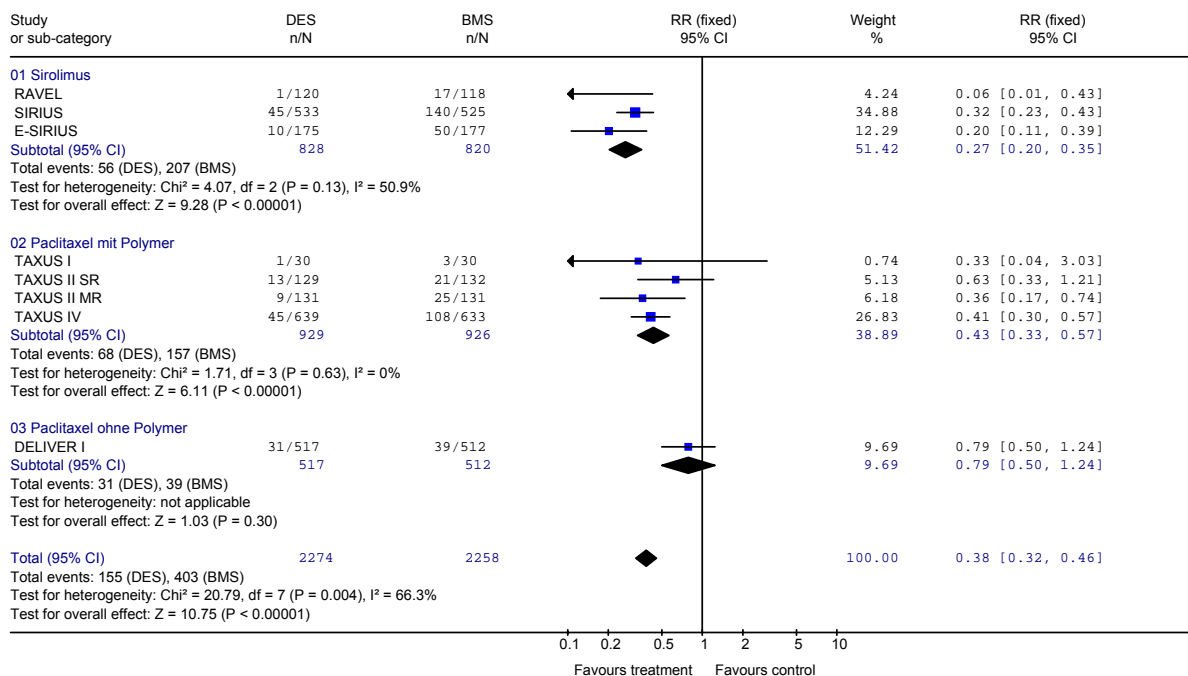
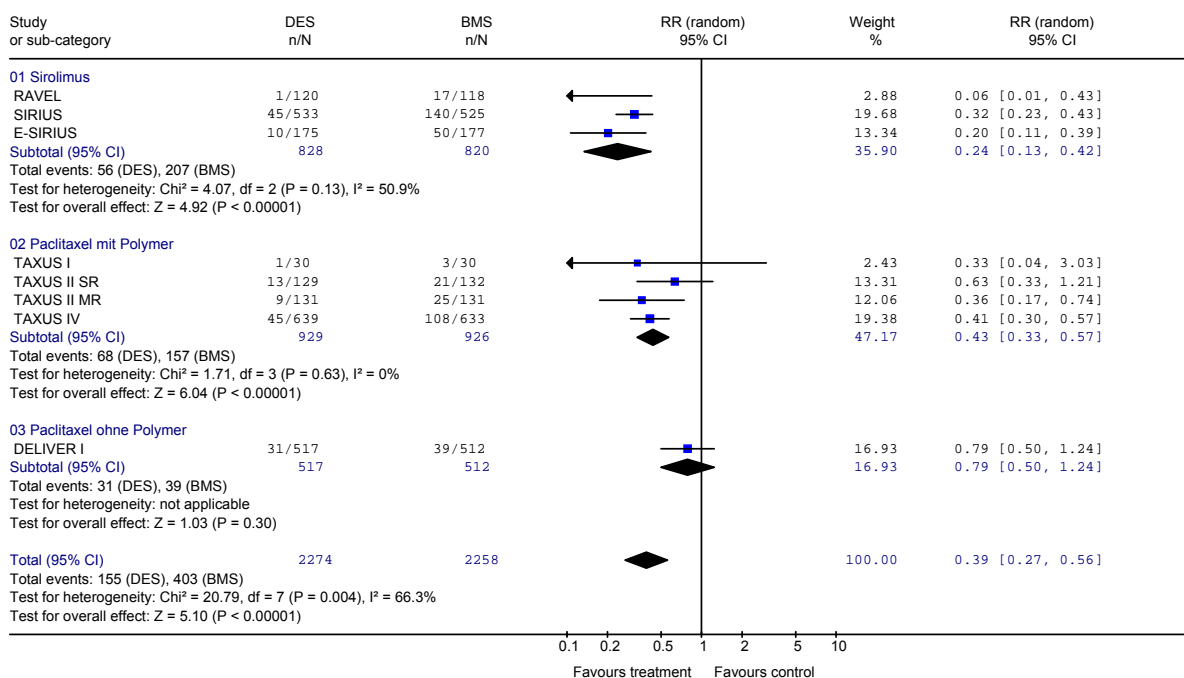


Abbildung 64: Zielgefäßrevaskularisierungen 1 Jahr „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 18 TVR 1 Jahr

**Abbildung 65: Zielgefäßrevaskularisierungen 1 Jahr polymerbeschichtete DES „Random-Effects-Modell“**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 62 TVR (PCI+CABG) 1 Jahr Cypher Taxus

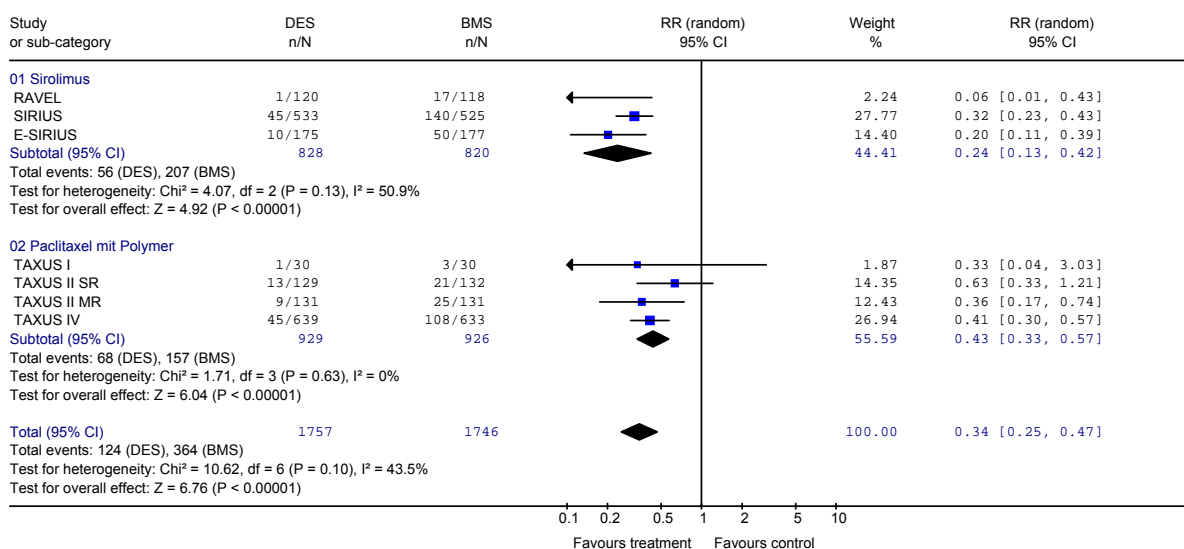
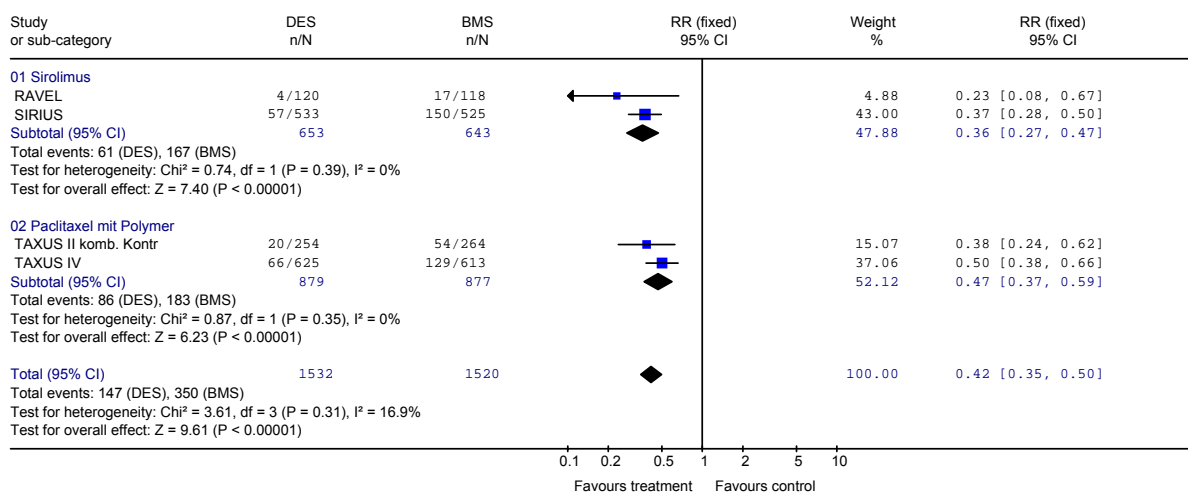


Abbildung 66: Zielgefäßrevaskularisierungen 2 Jahre „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 30 TVR 2 Jahre

**Abbildung 67: Zielgefäßrevaskularisierungen 2 Jahre „Random-Effects-Modell“**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 30 TVR 2 Jahre

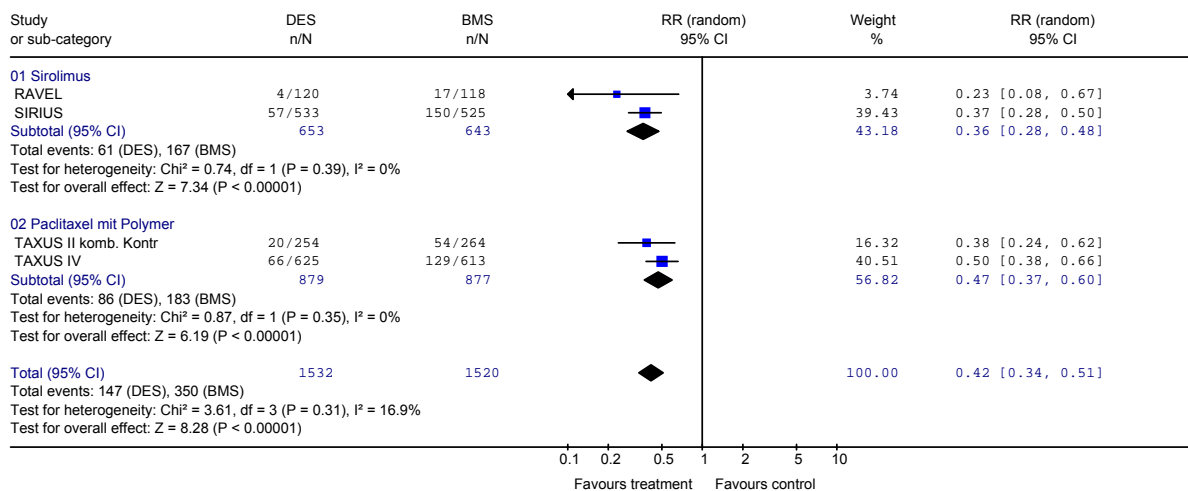


Abbildung 68: Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 54 Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr

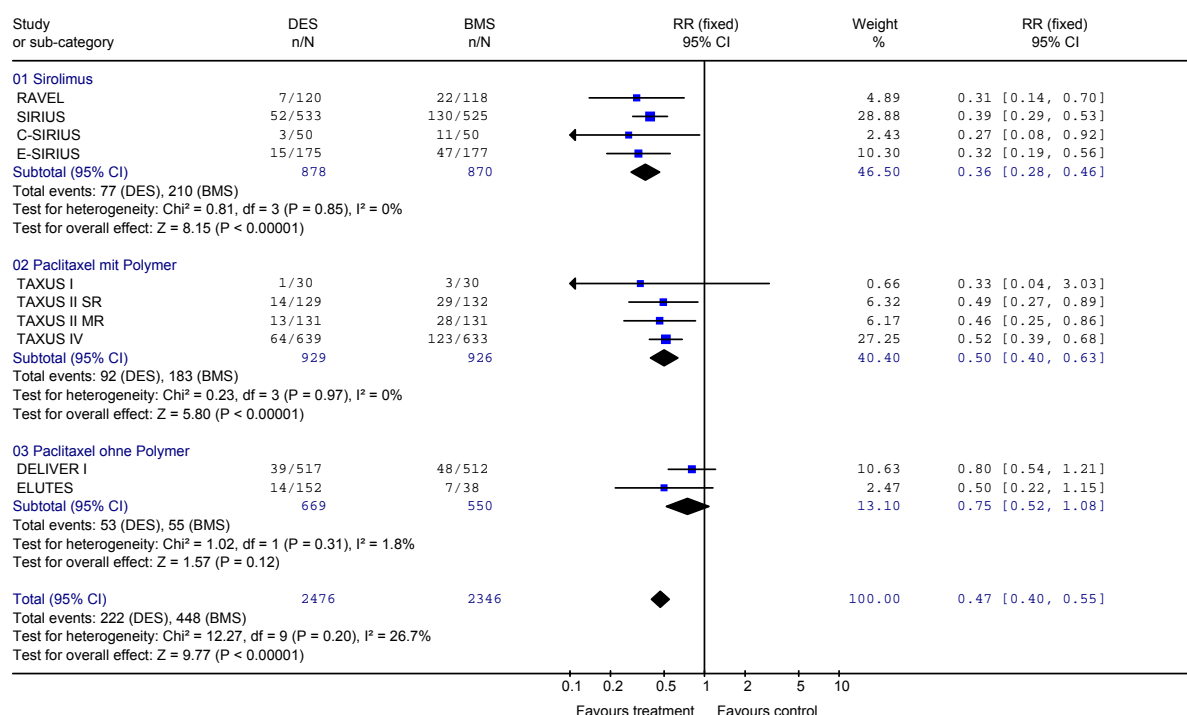


Abbildung 69: Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 54 Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr

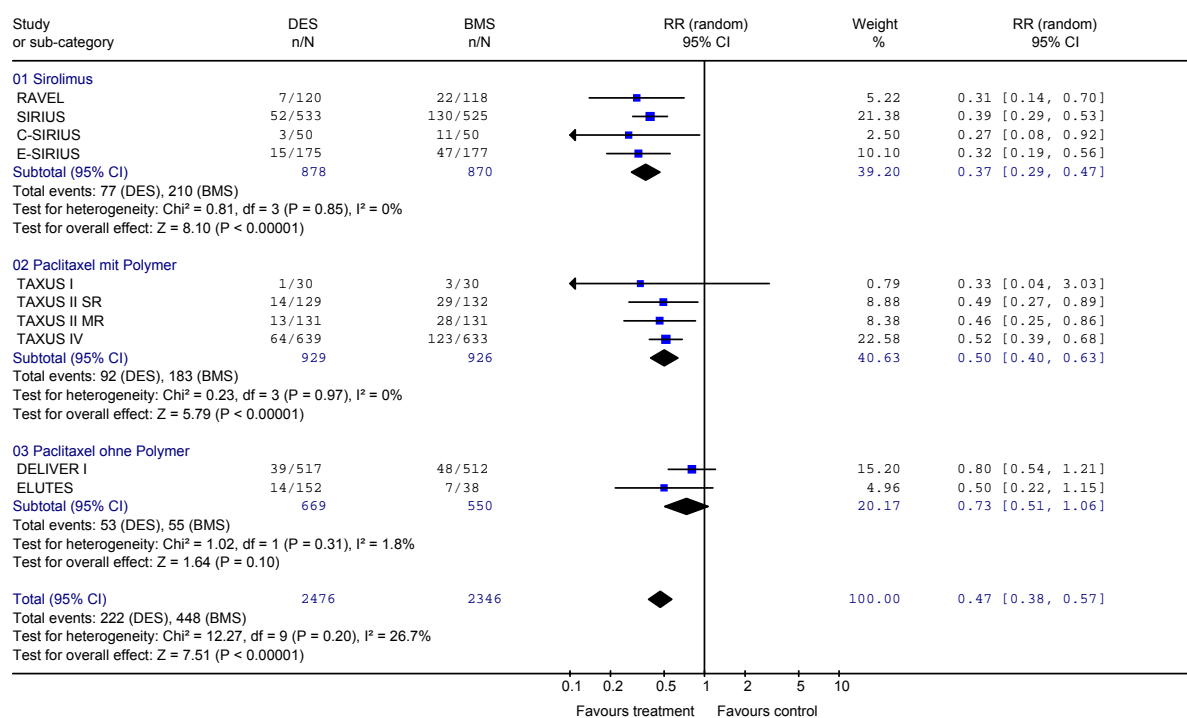


Abbildung 70: Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr polymerbeschichtete DES "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 63 Kombinierte Ereignisrate 1 Jahr Cypher Taxus

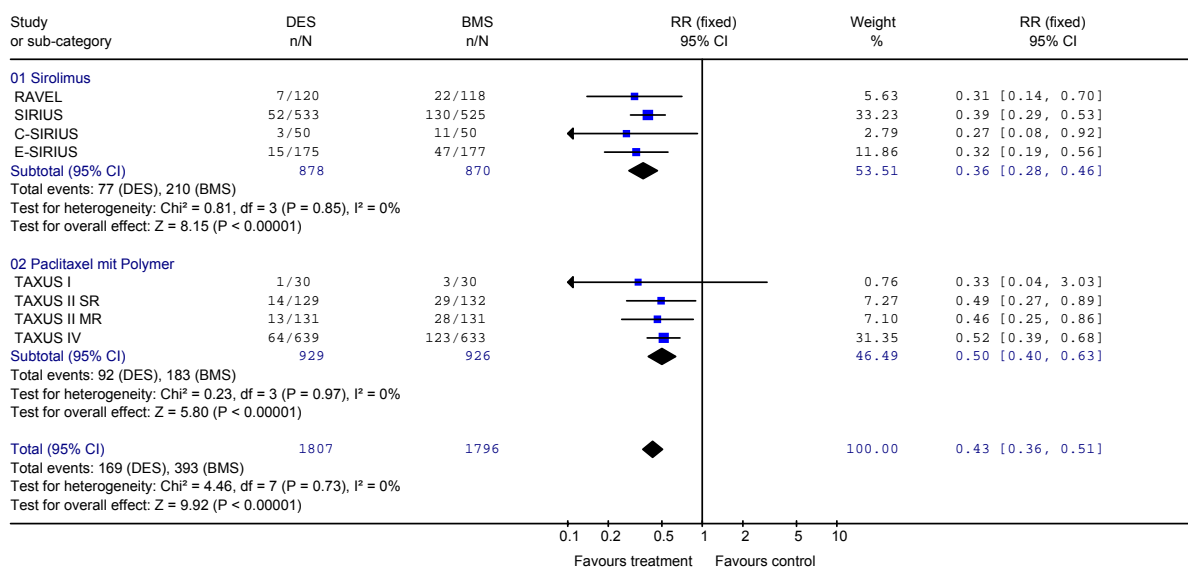


Abbildung 71: Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre "Fixed-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 55 Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre

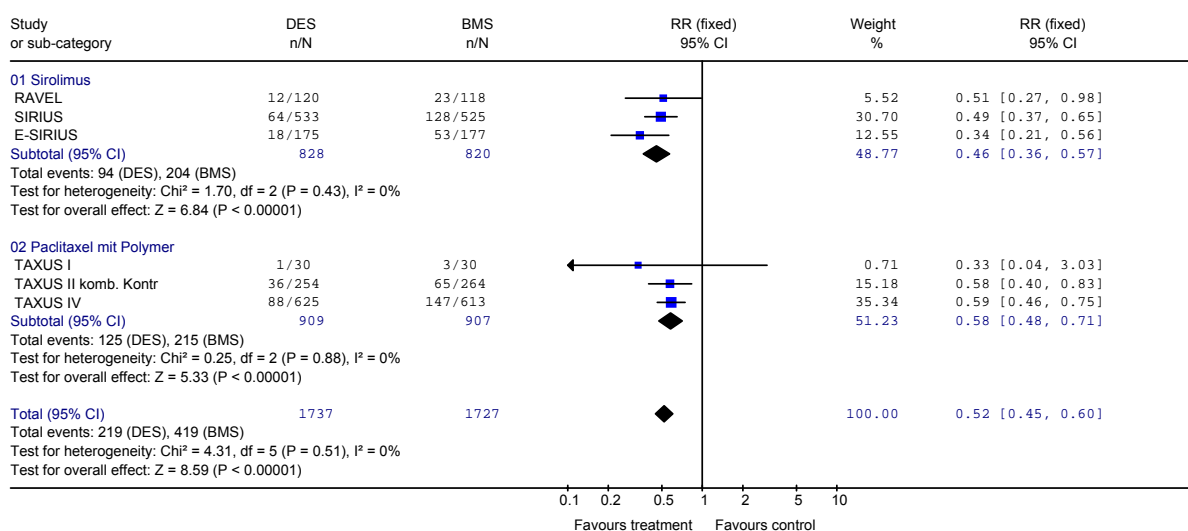


Abbildung 72: Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 55 Kombinierte Ereignisrate 2 Jahre

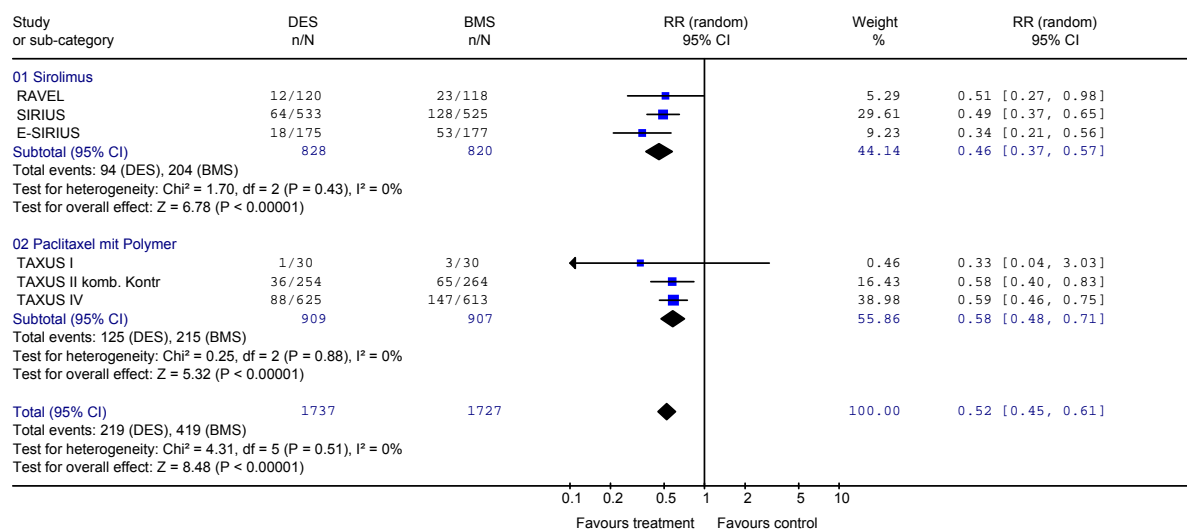


Abbildung 73: Kombinierte Ereignisrate 3 Jahre

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 56 Kombinierte Ereignisrate 3 Jahre

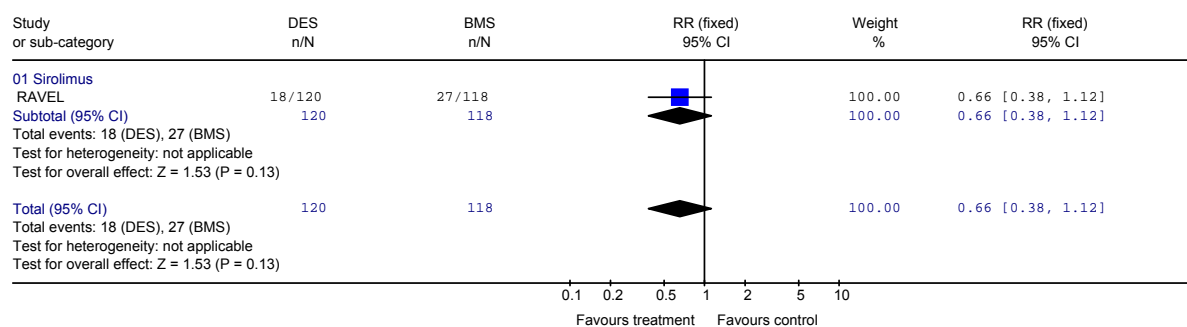
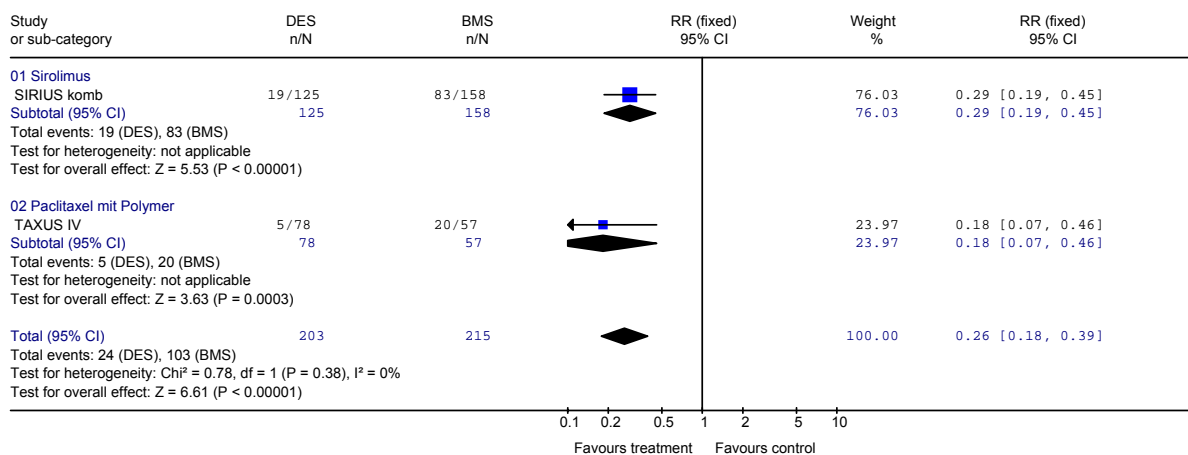
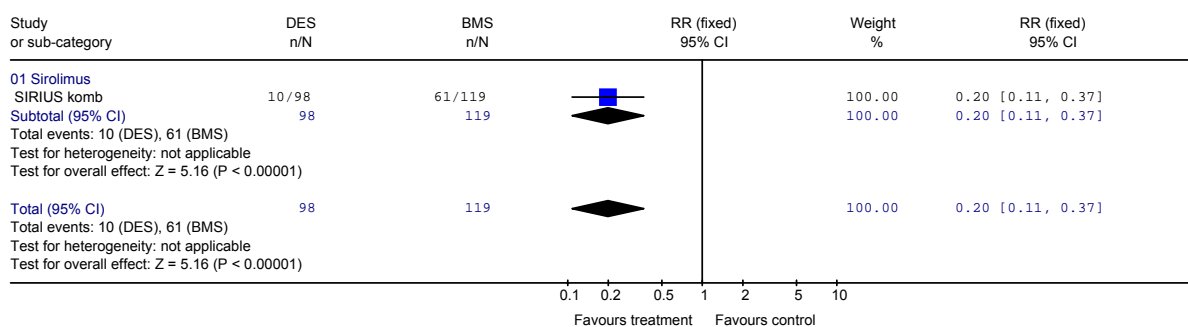


Abbildung 74: Diabetiker binäre Restenoserate im Segment nach 8 oder 9 Monaten

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 48 Diabetiker binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

**Abbildung 75: Nichtinsulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate 8 oder 9 Monate**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 51 Nichtinsulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

**Abbildung 76: Insulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate 8 oder 9 Monate "Fixed-Effects-Modell"**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 50 Insulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

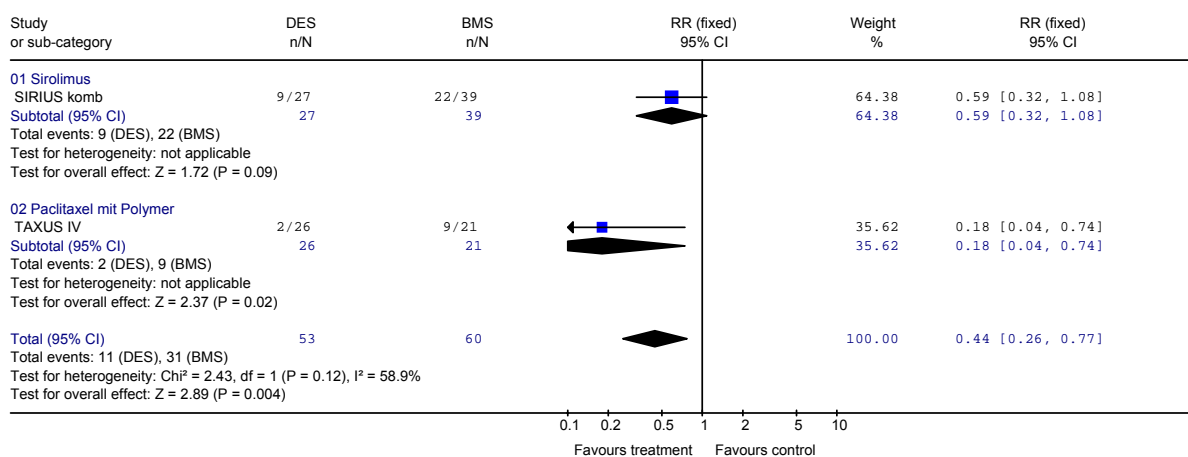


Abbildung 77: Insulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate 8 oder 9 Monate "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 50 Insulinabhängige Diabetiker binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

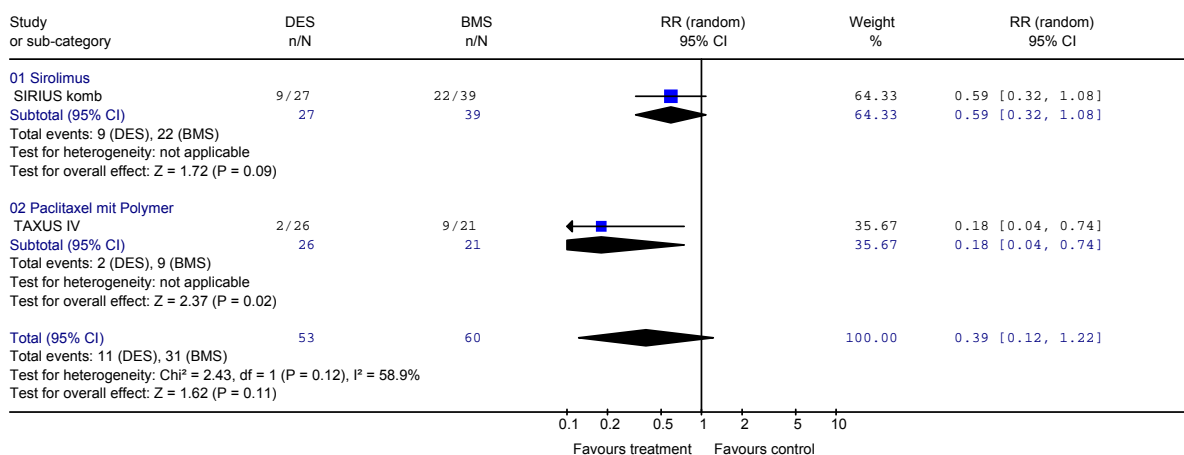


Abbildung 78: Nichtdiabetiker binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Fixed-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 49 Nichtdiabetiker binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

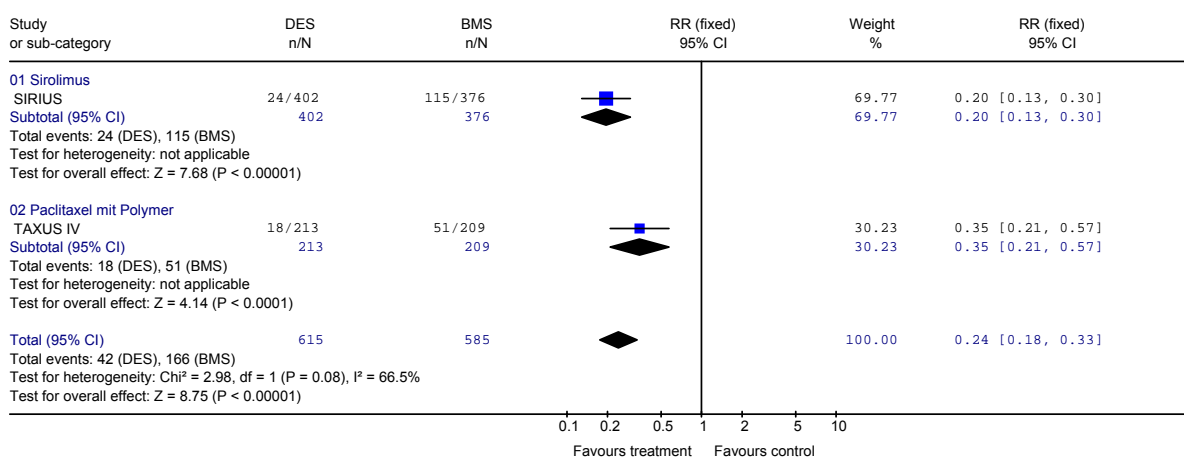


Abbildung 79: Nichtdiabetiker binäre Restenoserate im Segment 8 oder 9 Monate „Random-Effects-Modell“

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 49 Nichtdiabetiker binäre Restenoserate insegment 8 oder 9 Monate

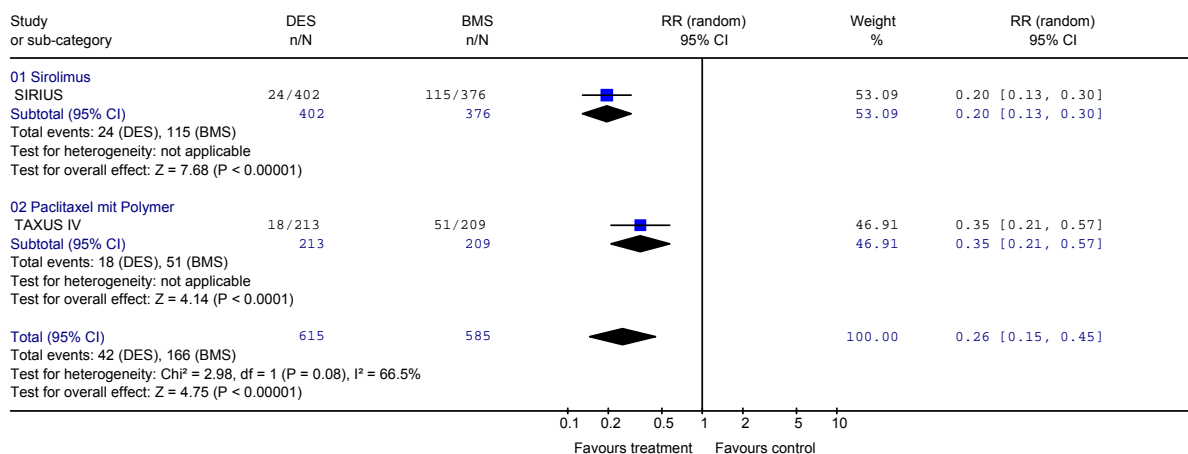


Abbildung 80: Diabetiker TLR 9 Monate

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 40 Diabetiker TLR 9 Monate

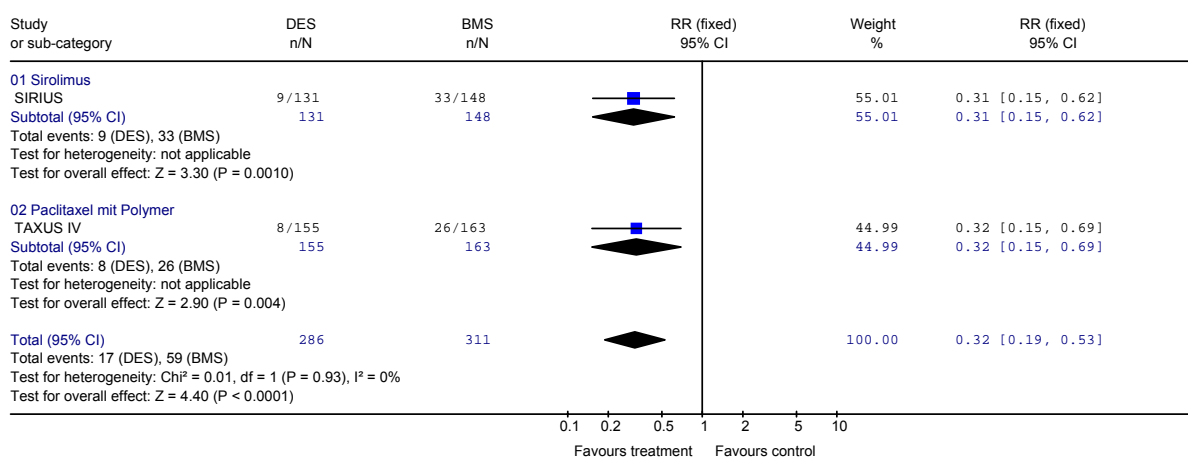


Abbildung 81: Diabetiker TLR 1 Jahr "Fixed-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 39 Diabetiker TLR 1 Jahr

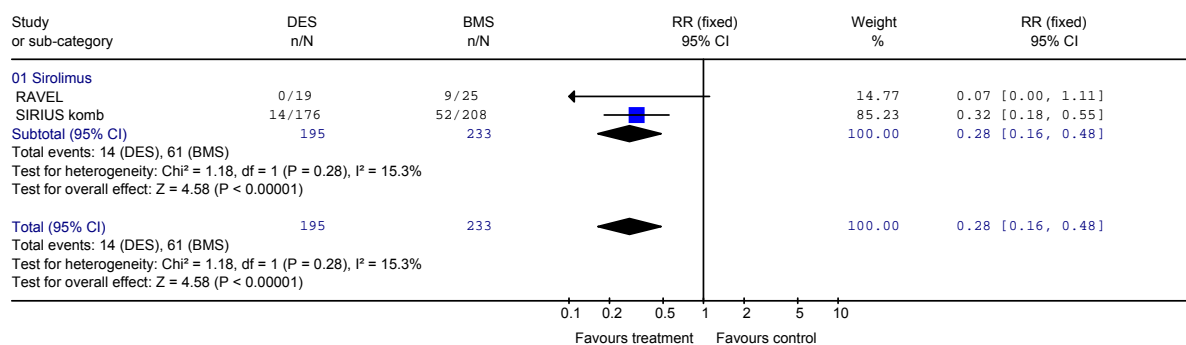


Abbildung 82: Diabetiker TLR 1 Jahr "Random-Effects-Modell"

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 39 Diabetiker TLR 1 Jahr

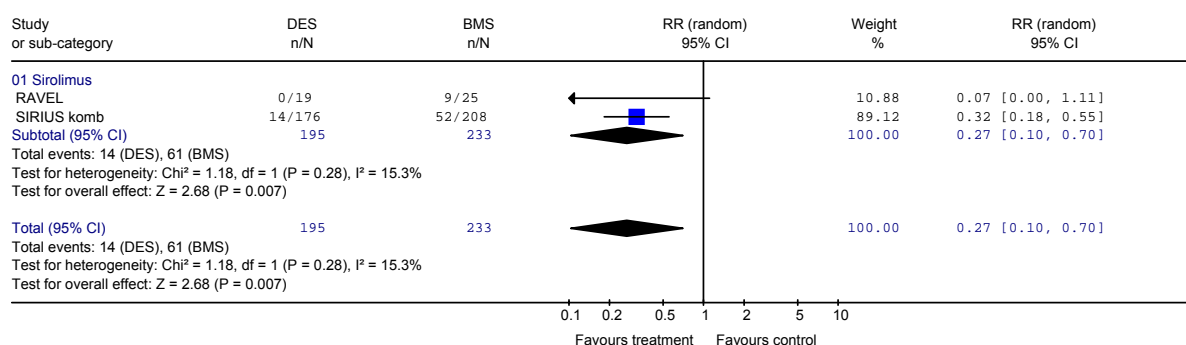


Abbildung 83: Diabetiker TLR 2 Jahre

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 41 Diabetiker TLR 2 Jahre

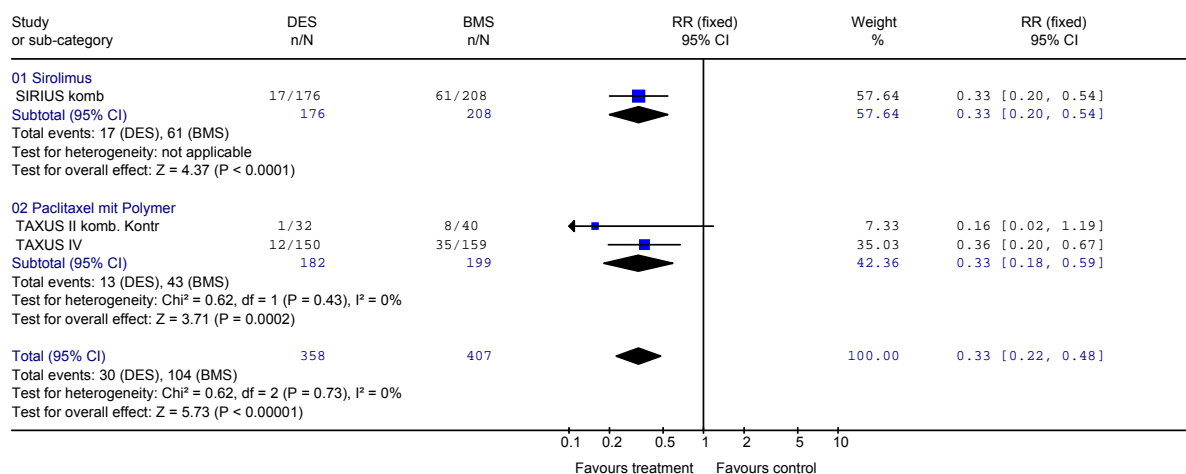


Abbildung 84: Insulinabhängige Diabetiker TLR 9 Monate

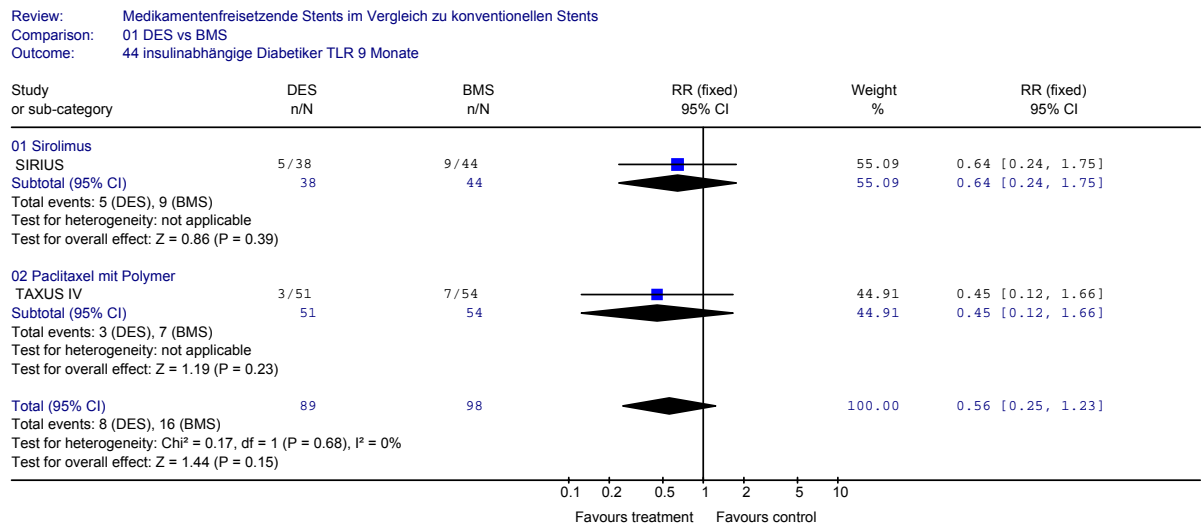


Abbildung 85: Insulinabhängige Diabetiker TLR 2 Jahre

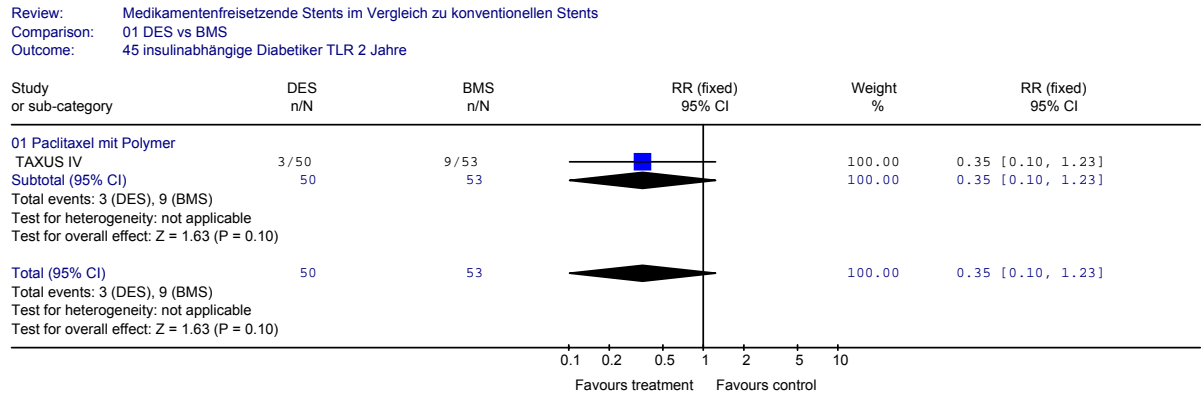
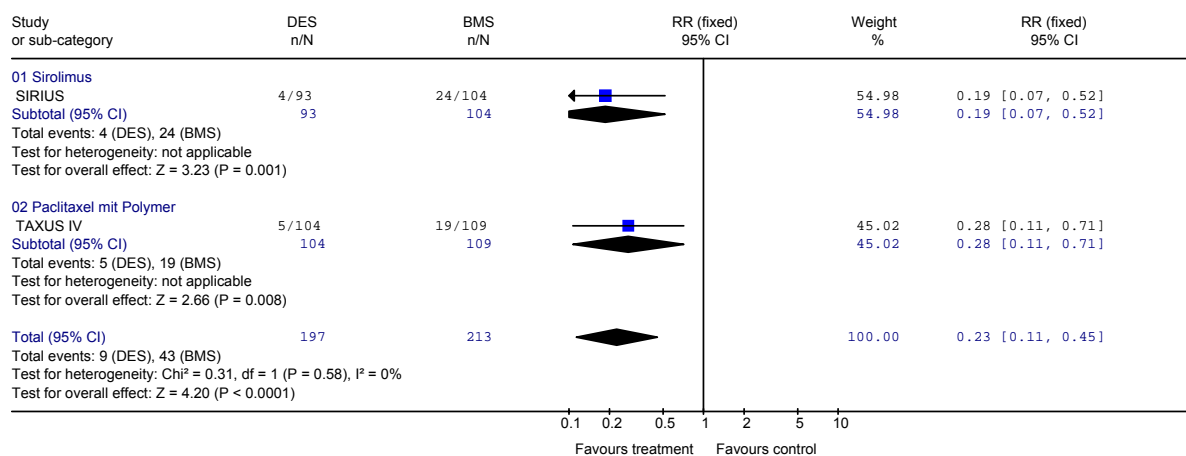


Abbildung 86: Nichtinsulinabhängige Diabetiker TLR 9 Monate

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 46 Nichtinsulinabhängige Diabetiker TLR 9 Monate

**Abbildung 87: Nichtinsulinabhängige Diabetiker TLR 2 Jahre**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 47 Nichtinsulinabhängige Diabetiker TLR 2 Jahre

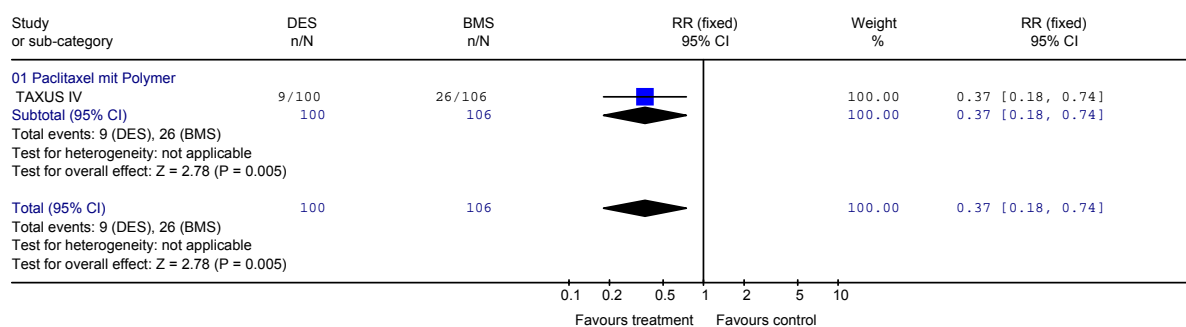
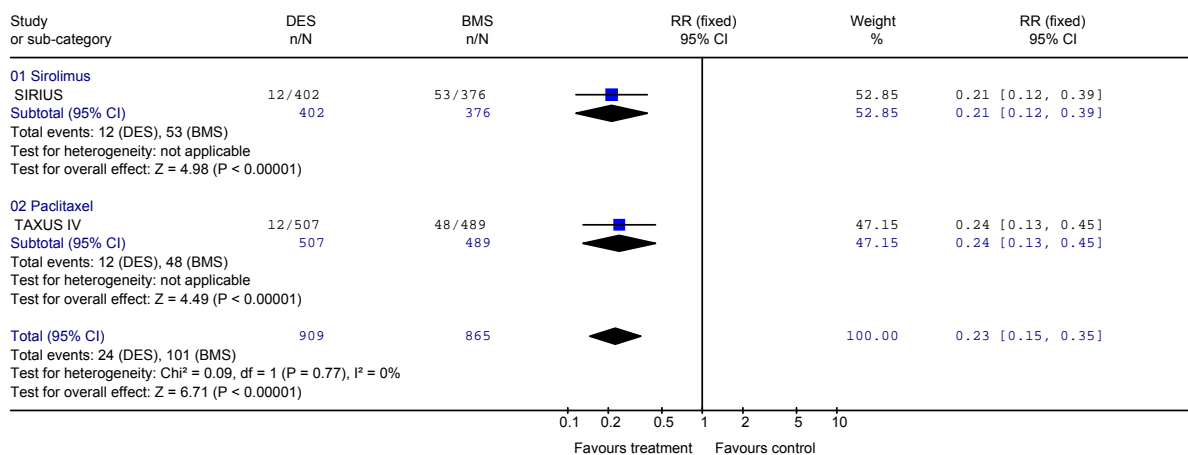


Abbildung 88: Nichtdiabetiker TLR 9 Monate

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 42 Nichtdiabetiker TLR 9 Monate

**Abbildung 89: Nichtdiabetiker TLR 2 Jahre**

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 43 Nichtdiabetiker TLR 2 Jahre

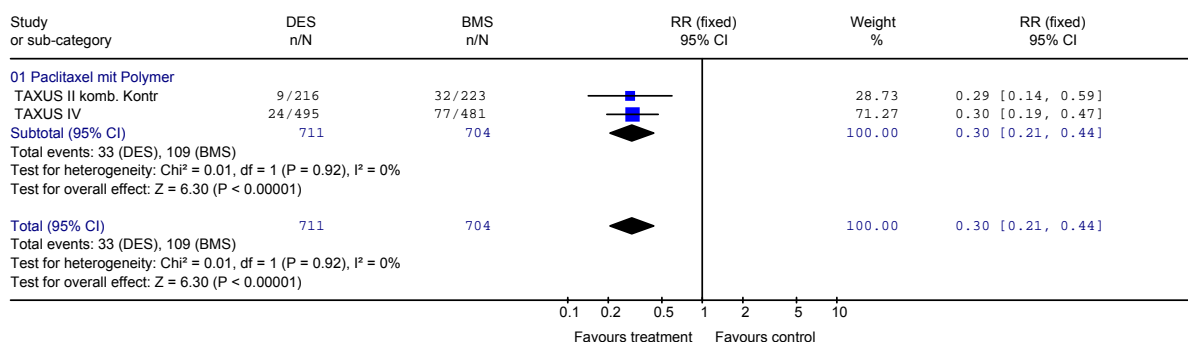


Abbildung 90: Diabetiker kombinierte Ereignisrate 1 Jahr

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 57 Diabetiker kombinierte Ereignisrate 1 Jahr

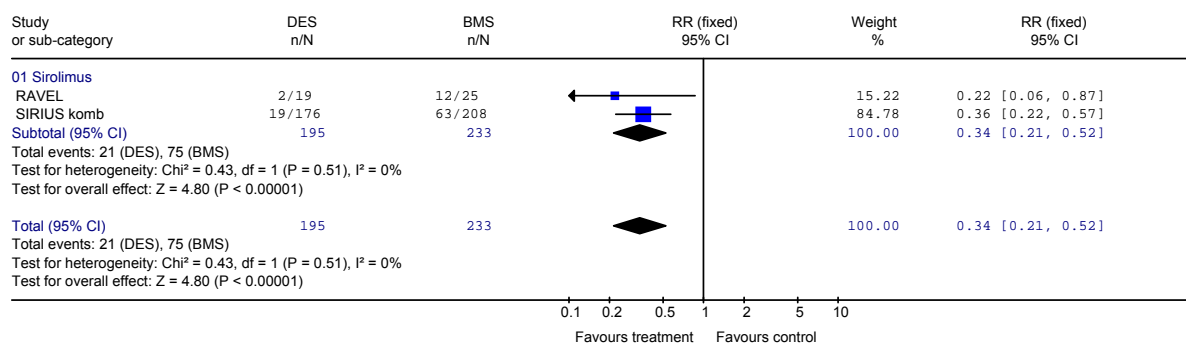
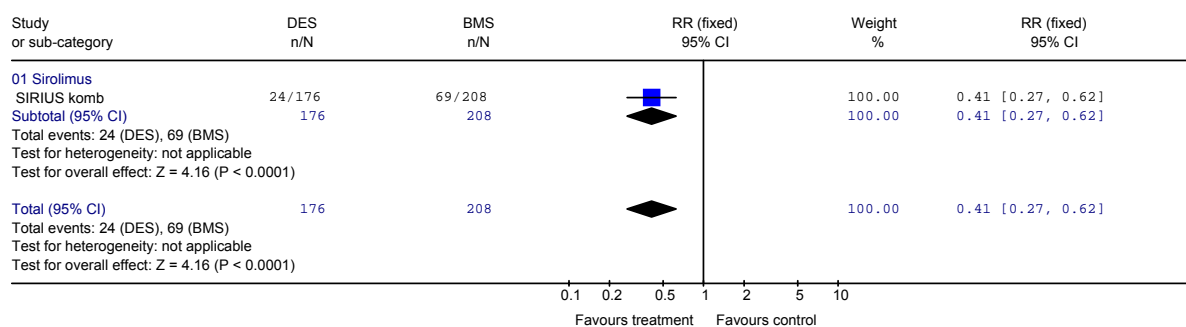


Abbildung 91: Diabetiker kombinierte Ereignisrate 2 Jahre

Review: Medikamentenfreisetzende Stents im Vergleich zu konventionellen Stents
 Comparison: 01 DES vs BMS
 Outcome: 53 Diabetiker kombinierte Ereignisrate 2 Jahre



9.3. Extraktionstabellen Non-RCT

Beschreibung der Register

Bezeichnung	RESEARCH	Deutsches Cypher™-Register
Population	Niederlande, single-center, Überweisung aus 14 örtlichen Krankenhäusern	Deutschland, Multizenterregister (102)
Spezifizierung Stents	Cypher und BMS	Cypher
Zeitraum Rekrutierung	ab 16. April 2002 6 Monate	ab 14. April 2002-2004
Methodik der Erhebung		Datenerhebung via Internet
geplante Stichprobengröße	alle konsekutiven Fälle innerhalb von 6 Monaten ab April 2002 de novo Läsionen DES: n=508 BMS: n=450	möglichst alle Patienten, die Cypher-Stent erhielten.
geplanter Follow-up	1 Jahr	nicht genannt
erhobene Merkmale	prozedurale und Patientencharakteristika, Medikation	prozedurale und Patientencharakteristika, Medikation
Ergebnisparameter	MACE= (Tod, nichttödlicher MI, TVR), kein angiografischer Follow-up nur klinisch getriebene TVR	klinische Ereignisse: Stentthrombosen, Tod, MI, Reintervention
Vergleichsgruppe	historische Vergleichsgruppe, alle konsekutiven Fälle mit BMS in den 6 Monaten vor dem 16. April 2002	keine
Sicherung der Erfassung	Klinikdatenbank	keine
Sicherung Follow-up	Sicherung des Überlebensstatus bei örtlichen Registern, Fragebögen an Patienten, Kontaktaufnahme mit behandelnden Ärzten und Institutionen	nicht beschrieben
Validierung	interne Klinikdatenbank, Krankenakten von weiterbehandelnden Kliniken und Ärzten, retrospektive Klassifikation von klinisch/ nicht klinisch getriebener TVR durch nicht den Patienten behandelnde Ärzte	keine
Quelle	Lemos et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41:2093-9	Zahn et al 2004 a,b

Eingeschlossene Publikationen, alle Indikationen

Quelle	Goy et al. 2004, Catheter Cardiovasc Interv, 62, 26-29
Fragestellung	Wirksamkeit von Sirolimus-freisetzenden Stents unter Alltagsbedingungen
Studiendesign	prospektive Beobachtungsstudie ohne Vergleichskohorte
Intervention	Sirolimus-freisetzende Stents bis 3 mm Durchmesser, keine näheren Angaben z.B. ob Postdilatation
Kotherapie	300mg Einmaldosis oder 75 mg/d Clopidogrel 5-7 Tage vor Eingriff Post-PCI: Aspirin 100mg/d lebenslang, Clopidogrel 75 mg/d für 2-12 Monate
Ergebnisparameter	MACE nach 30 Tagen und 6 Monaten
Definition MACE	MACE: Tod, QWMI oder NQWMI oder TLR (CABG oder erneute PCI) und dokumentierter Verschluss der TL keine Definition MI
Stichprobengröße	183 Patienten, 256 Läsionen
Rekrutierungszeitraum	04/2002-09/2002
Ort	Krankenhaus in Lausanne, Schweiz
Follow-up-Zeitraum	klinischer Follow-up 6 Monate, Angiografie nur wenn klinisch induziert
Einschlusskriterien	konsekutive Patienten mit Gefäßdurchmesser $\leq 3,5$ mm
Ausschlusskriterien	Gefäßdurchmesser $> 3,5$ mm
Ergebnisse	
Patientencharakteristika	bezogen auf 183 Patienten
männlich, n (%)	145(79,2)
Alter, Jahre Mw \pm SD	61 \pm 12
Diabetes, n (%)	41 (22,4)
Bluthochdruck, n (%)	118 (64,5)
Hyperlipidämie, n (%)	138 (75,4)
aktuelles Rauchen, n (%)	35 (19,1)
Familiengeschichte KHK, n (%)	53 (29,0)
früherer MI, n (%)	57 (31,1)
frühere CABG, n (%)	29 (15,8)
frühere PCI, n (%)	72 (39,3)
Koronarerkrankung	
1-Gefäßerkrankung, n (%)	56 (30,6)
2-Gefäßerkrankung, n (%)	65 (35,5)
3-Gefäßerkrankung, n (%)	62 (33,9)
stabile AP, n (%)	138 (75,4)
instabile AP, n (%)	17 (9,3)
stumme Ischämie, n (%)	28 (15,3)
Charakteristika der Läsionen	bezogen auf 256 Läsionen
de novo- Läsion	220 (85,9)
In-stent Restenose	36 (14,1)
Behandelte Gefäße	
LM, n (%)	7 (2,7)
LAD, n (%)	118 (46,1)
LCX, n (%)	71 (27,7)
RCA, n (%)	52 (20,3)
SVG, n (%)	8 (3,1)
Läsionstyp	
A	31 (12,1)
B	150 (58,6)
C	66 (25,8)
chronischer Verschluss	10 (3,9)
behandelte Läsionen pro Patient	1,4

mit SES behandelte Läsionen, n (%)	223 (87,1)
mit BMS behandelte Läsionen, n (%)	25 (9,8)
Ballonangioplastie allein, n (%)	8 (3,1)
SES/BMS n (%)	308 (91,9) / 27 (8,1)
Anzahl Stents pro Patient, n	1,8
Läsionen mit mehreren Stents	61 (23,8)
Mehrgefäßstenting	33 (12,9)
Angiografische Parameter (256 Läsionen)	
RVD mm±SD	3,0±0,1
präprozedural	
MLD mm±SD	0,91±0,1
DS %	70±12
postprozedural	
MLD mm±SD	2,9±0,1
DS %	70±12
Läsionslänge mm±SD	15±10
klinischer Follow-up Inhospital	
Vollständigkeit Follow-up, (%)	183/183 (100)
Tod, n (%)	0
QWMI, n (%)	1 (0,6)
NQWMI, n (%)	3 (1,6)
CABG, n (%)	0
Re-PCI, n (%)	0
Cerebrovaskuläres Ereignis	0
MACE (Tod, MI, Re-PCI, CABG)	4 (2,2)
Vollständigkeit Follow-up, (%)	183/183 (100)
durchschnittlich 7 Monate	
Tod, n (%)	0
QWMI, n (%)	1 (0,6)
NQWMI, n (%)	3 (1,6)
CABG, n (%)	0
PCI	
TLR, n (%)	3 (1,6)
TVR nonTLR, n (%)	0
Stentthrombosen, n (%)	1 (0,6)
MACE (Tod, MI, Re-PCI, CABG, Stentthromb.), n (%)	8 (4,4)
Angina Klasse I	144 (78,7)
Angina Klasse II	37 (20,2)
Angina Klasse III	2 (1,1)
Angina Klasse IV	0
Weitere Ergebnisse	2 von 3 Restenosen in SES, 1 in BMS
Diskussion	Vorliegende Studie bestätigt Sicherheit der SES. Die MACE in der vorliegenden Studie ist vorteilhaft gegenüber den RCT mit SES. Neben RCT, die nur ausgesuchte Indikationen untersuchen, werden Register ein wichtiges Element auf dem Weg zur klinischen Akzeptanz einer Technologie, weil sie Realbedingungen widerspiegeln. Das vorliegende Register erfüllt alle Kriterien für ein aussagekräftiges Register: Einschluss aller konsekutiven Patienten einer bestimmten Periode, sehr breite Einschlusskriterien, möglichst komplette Follow-up-Informationen und Ausschluss von zusätzlichen in der täglichen Routine nicht üblichen Kontrolluntersuchungen. Größere Register notwendig, um spezielle klinische und anatomische Subgruppen zu untersuchen. Limitationen: kurzer Follow-up, fehlender angiografischer Follow-up führt eventuell zur Überschätzung des anatomischen Erfolges.

Schlussfolgerung der Autoren

Bemerkungen (HTA-Autoren)

neben den von den Autoren genannten Limitationen: keine Angabe wie viele Patienten wegen Gefäßdurchmesser >3,5 mm ausgeschlossen wurden. Nur 60% aller PCI im Zeitraum wurden mit SES durchgeführt, keine Angaben über eventuelle Selektion der SES-Patienten, keine Konfidenzintervalle bzw. Abschätzung der statistischen Unsicherheit

Referenz- Publikationen

Eingeschlossene Publikationen zu Stentthrombose alle Indikationen

Quelle	Jeremias et al. 2004, Circulation, 109, 1930-1932
Fragestellung	Häufigkeit von Stentthrombosen nach erfolgreicher Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents
Studiendesign	prospektive Beobachtungsstudie ohne Vergleichskohorte
Intervention	Sirolimus-freisetzende Stents keine näheren Angaben
Kotherapie	300mg Einmaldosis Clopidogrel, GPIIB/IIIA nach ärztlicher Entscheidung, Post-PCI: Aspirin 325mg/d lebenslang, Clopidogrel 75 mg/d für 3-12 Monate, bei Allergie gegen Clopidogrel, Ticlopidin 250 mg/2-mal/d
Ergebnisparameter	Stentthrombose nach 30 Tagen
Definition Stentthrombose	angiograf. Dokumentation eines teilweisen oder totalen Stentverschlusses mit oder ohne Vorhandensein eines Thrombus, plötzlicher Herztod, MI (definiert als: Angina-Symptome mit ST-Hebung oder CK-MB > 3fach oberer Normwert) mehr als 24 h nach SES-Implantation, wenn nicht eindeutig einer anderen koronaren Läsion zuzuordnen.
Stichprobengröße	652 Patienten, 776 Läsionen
Rekrutierungszeitraum	04/2003-10/2003
Ort	Krankenhaus in Boston, USA
Follow-up-Zeitraum	klinischer Follow-up 30 Tage
Einschlusskriterien	alle Patienten, die SES im Studienzeitraum erhielten
Ausschlusskriterien	
Ergebnisse	
Patientencharakteristika	bezogen auf 652 Patienten
männlich, n (%)	464 (71,2)
Alter, Jahre Mw±SD	k. A.
Diabetes, n (%)	238 (36,5)
Bluthochdruck, n (%)	541 (83,0)
Hyperlipidämie, n (%)	548 (84,0)
aktuelles Rauchen, n (%)	72 (11,0)
frühere CABG, n (%)	144 (22,1)
Koronarerkrankung	
instabile AP, n (%)	166 (25,4)
STEMI, n (%)	23 (3,5)
NSTEMI, n (%)	76 (11,7)
Charakteristika der Läsionen	bezogen auf 776 Läsionen
In-stent Restenose	83 (11,7)
Bifurkation oder ostiale Läsion	159 (20,5)
venöse oder arterielle Bypass-Läsion	52 (6,7)
Behandelte Gefäße	
LM, n (%)	19 (2,4)
LAD, n (%)	k. A.
LCX, n (%)	k. A.
RCA, n (%)	k. A.
Gesamtstentlänge, mm±SD	24,0±12,8
Stentdurchmesser, mm±SD	3,0±0,5
TIMI 3 nach Abschluss der Prozedur	772 (99,5)
Vollständigkeit Follow-up, (%)	620/652 (95,1)
Median 100 T	
Stentthrombosen, n (%)	7 (1,1) 95%-CI: 0,4%-2,2%
MACE (Tod, MI, Re-PCI, CABG, Stentthromb.), n (%)	k. A.
Weitere Ergebnisse	einzige statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Stentthrombose: kleinerer Ballondurchmesser (2,75 vs 3,0 mm p=0,03) bei Patienten mit Stentthrombose und Abbrechen der antithrombotischen Therapie (57% vs 1,7% p<0,001)

Diskussion

Nach 30 Tagen ein Fall subakuter Stentthrombose am 39. Tag Thrombosehäufigkeit von 1,1% entspricht dem zu erwartenden Wert bei BMS. Ein kleinerer Durchmesser des Dilatationsballons und der Abbruch der antithrombotischen Therapie waren signifikant mit dem Auftreten von Stentthrombosen assoziiert. Das späte Auftreten einer Thrombose nach 30 Tagen nährte Bedenken, dass eine verzögerte Endothelialisierung mit SES nach dem bei BMS üblichen Zeitraum zu Thrombosen führen könnte. Nach der weiten Anwendung der dualen thrombotischen Therapie rangiert die Inzidenz für Stentthrombosen nach PCI bei BMS zwischen 0,5 und 1,9%. Dies entspricht den Ergebnissen in klinischen Studien für SES. Da die Einschlusskriterien in den RCT restriktiv waren, könnte die Stentthrombosehäufigkeit im klinischen Alltag mit ausgeweiteten Indikationen, die bei einer Durchdringung von 70-80% mit SES in den USA wahrscheinlich sind, höher sein. Ein weiterer Grund für höhere Stentthrombosen könnte die Verwendung unpassender SES und der Überdehnung der Stents zu Beginn des Verkaufs auf dem US-Markt aufgrund des begrenzten Spektrums verfügbarer Größen sein. Eine bedeutende Verletzung der Polymerschicht könnte eine biologische Kaskade in Gang setzen und zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Stentthrombosen führen. Die Assoziation von Stentthrombosen mit dem Absetzen der dualen antithrombotischen Therapie bestätigt die Erfahrungen mit BMS. Entsprechend ist Notwendigkeit für Aufklärung von überweisenden Ärzten und Patienten zu betonen. Limitationen: Hauptlimitation ist die Größe der vorliegenden Studie. Geringe Ereigniszahl ermöglicht keine weitere statistische Analyse. Desweiteren wären Multizenter-Register notwendig, um die Frage der Generalisierbarkeit der vorliegenden Ergebnisse zu beantworten. Follow-up-Zeit von 30 Tagen zu kurz um Stentthrombosen und Hypersensibilitätsreaktionen danach zu erfassen.

Schlussfolgerung der Autoren

Die Häufigkeit von Stentthrombosen nach der Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents lag innerhalb des Bereichs der Erfahrungen mit BMS. Der größte Risikofaktor für eine Stentthrombose bestand im vorzeitigen Abbruch der dualen antithrombotischen Therapie.

Bemerkungen (HTA-Autoren)

Siehe Limitationen, unklar welche Variablen auf Assoziation mit Stentthrombose getestet wurden, multiples Testproblem, keine Altersangabe bei Patientencharakteristika

Referenz- Publikationen

Quelle	Zahn et al. 2004, Z Kardiol 93, 287-294
Fragestellung	Nutzung und Sicherheit von Sirolimus-freisetzenden Stents unter Alltagsbedingungen bis zur Entlassung
Studiendesign	prospektives Multizenterregister ohne Vergleichskohorte, Datenaquisition via Internet
Intervention	Sirolimus-freisetzende Stents (Cypher)
Kotherapie	unterschiedlich siehe Ergebnisse
Ergebnisparameter	Klinische Ereignisse bis zur Entlassung
Definition MACE	keine Definition
Stichprobengröße	1638 Patienten
Rekrutierungszeitraum	04/2002-03/2003
Ort	88 Krankenhäuser in Deutschland
Follow-up-Zeitraum	klinischer Follow-up: bis zur Entlassung
Einschlusskriterien	alle Institutionen, die Cypher-Stent bestellen
Ausschlusskriterien	
Ergebnisse	
Patientencharakteristika	insgesamt 1638 Patienten Anzahl Merkmal / Anzahl Patienten mit Angaben zu Merkmal n / N
männlich, n/N (%)	1238/1638 (75,6)
Alter in Jahren, Median (Quartile)	61,8 (54,5-69,6)
Diabetes, n/N (%)	432/1574 (27,4)
Bluthochdruck, n/N (%)	1223/1559 (78,4)
Hyperlipidämie, n/N (%)	1329/1532 (86,7)
aktuelles Rauchen, n/N (%)	297/1337 (22,2)
Niereninsuffizienz, n/N (%)	168/1563 (10,3)
früherer MI, n/N (%)	503/1364 (36,9)
frühere CABG, n/N (%)	271/1387 (19,5)
frühere PCI, n/N (%)	807/1438 (56,1)
Koronarerkrankung	
1-Gefäßerkrankung, n/N (%)	490/1634 (30,0)
2-Gefäßerkrankung, n/N (%)	490/1634 (30,0)
3-Gefäßerkrankung, n/N (%)	634/1634 (38,8)
Linker Hauptstamm, n/N (%)	20/1634 (1,2)
stabile AP, n/N (%)	748/1634 (45,8)
instabile AP, n/N (%)	587/1634 (35,9)
NSTEMI, n/N (%)	104/1628 (6,4)
STEMI, n/N (%)	167/1628 (10,3)
kardiogener Schock, n/N (%)	28/1634 (1,7)
LVEF	
normal (>55%), n/N (%)	714/1152 (62,0)
leicht reduziert (41-55%) n/N (%)	260/1152 (22,6)
moderat reduziert (31-40%), n/N (%)	124/1152 (10,8)
stark reduziert (≤31%), n/N (%)	54/1152 (4,7)
unbekannt, n/N (%)	375/1533 (24,5)
Charakteristika der Läsionen	insgesamt 1638 Läsionen Anzahl Merkmal / Anzahl Läsionen mit Angaben zu Merkmal n / N
Behandelte Gefäße	
LM, n/N (%)	39/1881 (2,1)
LAD, n/N (%)	1104/1881 (58,7)
LCX, n/N (%)	287/1881 (15,3)
RCA, n/N (%)	451/1881 (24,0)
Bypassgefäß, n/N (%)	133/1881 (7,1)
Ostiale Läsion, n/N (%)	255/1881 (13,6)

Läsionstyp	ohne Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock
A, n/N (%)	160/1672 (9,6)
B1, n/N (%)	518/1672 (31,0)
B2, n/N (%)	657/1672 (39,3)
C, n/N (%)	337/1672 (20,2)
totaler chronischer Verschluss	102/1672 (6,1)
de novo- Läsion	1144/1672 (68,4)
Restenose (ohne Instentrestenose), n/N (%)	68/1672 (4,1)
Restenose nach Brachytherapie, n/N (%)	4/1672 (0,2)
In-stent Restenose, c	472/1672 (25,5)
Instent-Restenose nach Brachytherapie, n/N (%)	29/1672 (1,7)
Interventionscharakteristika	bezogen auf 1881 Läsionen
PCI vor Stentimplantation, n/N (%)	1284/1881 (68,3%)
DS % präprozedural, Median (Quartile)	90 (80-95)
DS % präprozedural, Median (Quartile)	0 (0-0)
Ballondurchmesser präprozedural in mm, Median (Quartile)	2,5 (2,5-3,0)
Ballondurchmesser Implantation in mm, Median (Quartile)	3,0 (2,75-3,0)
Ballonlänge präprozedural in mm, Median (Quartile)	20 (15-20)
max. Ballondruck, präprozedural in atm, Median (Quartile)	10 (8-14)
max. Ballondruck, Implantation in atm, Median (Quartile)	14 (12-16)
Anzahl Cypherstents pro Läsion, Mw±SD	1,05±0,35
Länge implantierter Cypherstents (Summe der Länge pro Läsion), Median (Quartile)	18 (13-21)
Anzahl implantierter zusätzlicher BMS pro Läsion, Mw±SD	0,08±0,30
Länge der implantierten BMS, Median (Quartile)	13 (9-16)
TIMI-flow < 3 nach Implantation, wenn TIMI=3 vor Implantation, Median (Quartile)	14/1210 (1,2)
Medikation während PCI	
Aspirin, n/N (%)	1602/1617 (99,1)
Clopidogrel/Ticlopidin (während oder nach PCI), n/N (%)	1515/1617 (93,7)
GP IIB/IIIA, n/N (%)	392/1617 (24,2)
Medikation bei Entlassung	
Aspirin, n/N (%)	1545/1581 (97,7)
Clopidogrel/Ticlopidin, n/N (%)	1577/1581 (99,7)
Orale Antikoagulation, n/N (%)	53/1581 (3,4)
Beta-Blocker, n/N (%)	1377/1581 (87,1)
ACE-Hemmer oder Angiotension-Rezeptoren-Blocker, n/N (%)	1232/1581 (77,9)
Statine, n/N (%)	1441/1581 (91,1)
klinische Ereignisse Inhospital	
Vollständigkeit Follow-up, (%)	1581/1638 (93,5)
Tod, n/N (%)	2/1581 (0,1)
MI, n/N (%)	17/1581 (1,1)
Notfall-CABG, n/N (%)	2/1581 (0,1%)
Notfall-PCI, n/N (%)	20/1581 (1,3)
Tod, MI, Notfall-PCI oder –CABG	33/1581 (2,1)
Troponin-Erhöhung nach Stentimplantation (ohne Patienten mit MI oder kardiogenem Schock), n/N (%)	90/493 (18,3)
Weitere Ergebnisse	Implantation von 2 (Median) DES-PCI pro Zentrum und Mo-

	<p>nat. Keine Zunahme im Studienzeitraum. Schätzung von DES-Anteil bei allen Implantationen von unter 10% in Deutschland</p>
Diskussion	<p>Gesamtnutzung von DES in Deutschland könnte von den Daten des Cypher-Registers abweichen, weil nicht alle Kliniken, die SES bestellten sich beteiligten und umgekehrt, Kliniken, die keine DES bestellten nicht eingeschlossen wurden. Es erscheint aber unwahrscheinlich, dass der Gesamtanteil an DES in Deutschland von den hier vorgestellten Raten abweicht. Niedriger Anteil von DES in Deutschland, stimmt mit Daten aus SHAKESPEARE-Register überein. Unter Alltagsbedingungen werden eher Hochrisikogruppen für eine Restenose behandelt, allerdings auch verstärkt Patienten mit STE-MI. Die Komplikationsraten lagen niedrig und sind mit denen des RESEARCH-Registers vergleichbar.</p>
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Der Anteil der DES an allen implantierten Stents liegt gegenwärtig <5-10%. Bei ca. der Hälfte der Patienten wurden DES bei Indikationen verwendet, die bisher nicht in kontrollierten klinischen Studien erfasst worden waren. Es wurden niedrige periprozedurale Komplikationsraten beobachtet, die im erwarteten Bereich lagen wie sie von BMS her bekannt sind.</p>
Bemerkungen (HTA-Autoren)	<p>keine Angaben zur Erfassungsrate, keine Angaben zur Validierung der Daten. Auf Nachfrage Mitteilung, dass keine Validierung der klinischen Ereignisse erfolgt. Die Ereignisraten sind im Vergleich zu RCT, die deutlich geringere Risiken als die Population des Cypher-Registers aufwiesen, niedrig. Das legt den Verdacht nahe, dass die Daten des Registers einer Verzerrung durch Selektion unterliegen, beispielsweise, dass Patienten mit klinischen Ereignissen unterproportional dem Register gemeldet werden.</p>
Referenz- Publikationen	<p>Zahn et al 2004, Herz 29, 181-186</p>

Quelle	Zahn et al. 2004, Herz, 29, 181-186
Fragestellung	Aktuelle Indikationsstellung und Sicherheit von Sirolimus-freisetzenden Stents unter Alltagsbedingungen bis zur Entlassung
Studiendesign	prospektives Multizenterregister ohne Vergleichskohorte, Datenaquisition via Internet
Intervention	Sirolimus-freisetzende Stents (Cypher)
Kotherapie	unterschiedlich siehe Ergebnisse
Ergebnisparameter	Klinische Ereignisse bis zur Entlassung
Definition MACE	keine Definition
Stichprobengröße	3579 Patienten
Rekrutierungszeitraum	04/2002-12/2003
Ort	102 interventionelle Zentren in Deutschland
Follow-up-Zeitraum	klinischer Follow-up: bis zur Entlassung
Einschlusskriterien	alle Institutionen, die Cypher-Stent bestellen
Ausschlusskriterien	
Ergebnisse	
Patientencharakteristika	insgesamt 3579 Patienten Anzahl Merkmal / Anzahl Patienten mit Angaben zu Merkmal n / N
männlich, n/N (%)	2685/3579 (75,0)
Alter in Jahren, Median (Quartile)	63,4 (54,8-70,3)
Diabetes, n/N (%)	908/3220 (28,2)
Bluthochdruck, n/N (%)	2494/3163 (78,8)
Hyperlipidämie, n/N (%)	2704/3124 (86,6)
aktuelles Rauchen, n/N (%)	599/2734 (21,9)
Niereninsuffizienz, n/N (%)	322/3195 (10,1)
früherer MI, n/N (%)	999/2702 (37,0)
frühere CABG, n/N (%)	507/2713 (18,7)
frühere PCI, n/N (%)	1562/2860 (54,6)
Koronarerkrankung	
1-Gefäßkrankung, (%)	(30,4) von 3910 Läsionen
2-Gefäßkrankung, (%)	(29,7) von 3910 Läsionen
3-Gefäßkrankung, (%)	(38,8) von 3910 Läsionen
Linker Hauptstamm, n/N (%)	84/3910 (2,1)
stabile AP, n/N (%)	1583/3326 (47,6)
instabile AP, n/N (%)	1125/3326 (33,8)
NSTEMI, n/N (%)	221/3316 (6,7)
STEMI, n/N (%)	336/3316 (10,1)
kardiogener Schock, n/N (%)	61/3326 (1,8)
Charakteristika der Läsionen	insgesamt 3910 Läsionen Anzahl Merkmal / Anzahl Läsionen mit Angaben zu Merkmal n / N
Behandelte Gefäße	
LM, n/N (%)	84/3910 (2,1)
LAD, (%)	(58,7)
LCX, (%)	(15,3)
RCA, (%)	(24,0)
Bypassgefäß, n/N (%)	216/3910 (5,5)
Läsionstyp	ohne Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock
A, (%)	(9,3)
B1, (%)	(29,0)
B2, (%)	(40,9)
C, (%)	(20,8)
totaler chronischer Verschluss n/N (%)	209/3462 (6,0)
de novo- Läsion	2492/3462 (72,0)

Restenose (ohne Instentrestenose), n/N (%)	109/3462 (3,2)
Restenose nach Brachytherapie, n/N (%)	8/3462 (0,2)
In-stent Restenose, n/N (%)	802/3462 (23,2)
Instent-Restenose nach Brachytherapie, n/N (%)	51/3462 (1,5)
Medikation bei Entlassung	
Aspirin, n/N (%)	3070/3145 (97,6)
Clopidogrel/Ticlopidin, n/N (%)	3129/3145 (99,5)
Orale Antikoagulation, n/N (%)	104/3145 (3,3)
Beta-Blocker, n/N (%)	2732/3145 (86,9)
ACE-Hemmer oder Angiotension-Rezeptoren-Blocker, n/N (%)	2475/3145 (78,7)
Statine	2856/3145 (90,8)
klinische Ereignisse Inhospital	
Vollständigkeit Follow-up, (%)	3138/3579 (87,7)
Tod, n/N (%)	7/3145 (0,2)
MI, n/N (%)	427/3138 (1,3)
Notfall-CABG, n/N (%)	6/3138 (0,2%)
Notfall-PCI, n/N (%)	67/3138 (2,1)
Tod, MI, Notfall-PCI oder –CABG	109/3145 (3,5)
subakute Stentthrombose, n/N (%)	8/3138 (3,5)
Weitere Ergebnisse	Vordilatation bei 65,5% der Fälle, durchschnittlich 1,02±0,43 Cypher-Stents pro Läsion, Stentlänge pro Läsion 18 mm Median (13-21 mm Quartile). Max. Ballondurchmesser bei Implantation im Median 3,00 mm (Quartile: 2,75-3,00 mm)
Diskussion	Ereignisraten während des stationären Aufenthalts niedrig und mit RCTs vergleichbar. Gefahr der subakuten Stentthrombosen niedrig. Deutsches Cypher™-Register bekräftigt Entwarnung der FDA diesbezüglich. RESEARCH-Daten bestätigen Befunde. Limitationen: Vorliegende Daten gelten nur für Cypher™-Stent, möglicherweise nicht auf andere DES übertragbar. Die vorliegende Auswertung gibt nur den Akutverlauf wieder, Langzeitergebnisse können derzeit noch nicht präsentiert werden
Schlussfolgerung der Autoren	Anteil an DES an allen implantierten Stents ist derzeit in Deutschland <10%. In fast 50% der Fälle wird ein DES bei zwar theoretisch sinnvollen, z. B. Läsionen mit hohem Risiko einer Rezidivstenose, aber nicht durch die Ergebnisse von RCT abgedeckten Indikationen eingesetzt. Akutverlauf ist mit dem von BMS vergleichbar, wenn konsequente antithrombozytäre Therapie durchgeführt wird.
Bemerkungen (HTA-Autoren)	keine Angaben zur Erfassungsrate, keine Angaben zur Validierung der Daten. Auf Nachfrage Mitteilung, dass keine Validierung der klinischen Ereignisse erfolgt. Die Ereignisraten sind im Vergleich zu RCT, die deutlich geringere Risiken als die Population des Cypher™-Registers aufwiesen, niedrig. Das legt den Verdacht nahe, dass die Daten des Registers einer Verzerrung durch Selektion unterliegen, beispielsweise, dass Patienten mit klinischen Ereignissen unterproportional dem Register gemeldet werden. Selektion wird zwar angesprochen, aber nicht unter dem Effekt der Verzerrung besprochen
Referenz- Publikationen	Zahn et al 2004 a

Eingeschlossene Publikationen zu de-novo-Läsionen, alle Indikationen

Quelle	Lemos et al. 2004, Circulation, 109, 190-195 (Lemos et al. 2004c)	
Fragestellung	1-Jahres-Ergebnisse bei Patienten ohne Einschränkung der Indikationen mit Sirolimus-freisetzenden Stents im Vergleich zu BMS	
Studiendesign	prospektives Single-center-Register mit historischer Vergleichskohorte siehe RESEARCH-Beschreibung	
Intervention	DES: ein oder mehrere Cypher™-Stents BMS: k. A. Postdilatation erlaubt	
Kotherapie	Beide Gruppen: GP II B/IIIa nach Entscheidung des Arztes, Post-PCI:Aspirin lebenslang DES:75 mg/d Clopidogrel 3-6 M BMS:75 mg/d Clopidogrel 1 M	
Ergebnisparameter	MACE, Stentthrombose, Prädiktoren für MACE in multivariatem Cox-Regressionsmodell	
Definition MACE	Tod (a. U.), nichttödlicher MI, TVR MI=CK 2-fach über oberem Normwert und Anstieg von CK-MB, TVR=Reintervention (chirurgisch oder PCI) verursacht durch jede Läsion, die im gleichen epicardialen Gefäß wie die Indexprozedur stattfand.	
Stichprobengröße	DES:508 BMS: 450	
Rekrutierungszeitraum	DES: 6 Monate ab dem 16.04.2002 BMS: 6 Monate vor dem 16.04.2002	
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung	
Follow-up-Zeitraum	405 Tage im Durchschnitt	
Einschlusskriterien	DES: konsekutive Patienten mit de novo-Läsionen, die ausschließlich mit DES behandelt wurden. Nur Stents von 2,25-3,00 mm verfügbar, Postdilatation erlaubt BMS: alle konsekutiven Patienten mit de-novo-Läsionen, die mit BMS behandelt wurden	
Ausschlusskriterien	DES: zusätzliche Implantation von BMS, Patienten, die obwohl dafür vorgesehen, nicht mit DES behandelt werden konnten BMS: Patienten mit Stentdurchmessern > 3,5 mm (n=176) oder <2,25 mm (n=30)	
Ergebnisse	DES (n=508)	BMS (n=450) *=p<0,05
Patientencharakteristika		
männlich, %	68	72
Alter, Mw±SD	61±11	61±11
Diabetes, %	18	15
Bluthochdruck, %	41	48
Hyperlipidämie, %	56	55
aktuelles Rauchen, %	31	34
früherer MI, %	30*	40*
frühere PTCA, %	19	18
frühere CABG, %	9	8
Koronarerkrankung		
1-Gefäßerkrankung, %	46*	52*
Mehrgefäßerkrankung, %	54*	48*
Stabile AP, %	45	48
Instabile Angina, %	37	35
Akuter MI, %	18	18
Kardiogener Schock	10	12
Glycoprotein IIB/IIIA, %	19*	33*
Clopidogrelverschreibung, Monate±SD	4,0±2,0	2,9±2,0
Behandeltes Gefäß, %		
LMC	3	2
LAD	59	59
LCX	32	33

RCA	39	34
Bypass	3	2
Läsionstyp, %		
A	22	20
B1	31	32
B2	49	50
C	43*	30*
Bifurkation	16*	8*
Anzahl gestenteter Segmente ±SD	2,0±1,0*	1,8±0,9*
Anzahl Stents±SD	2,1±1,4*	1,9±1,2*
Stentlänge, mm±SD	38,7±28,7*	30,1±19,6*
Anteil Stentlänge≥33 mm, %	35*	10*
Stentdurchmesser in mm, range	2,25-3,0	2,25-3,5
Nominaler Stentdurchmesser ≤2,5 mm, %	36*	23*
Postdilatation mit Ballon ≥0,5 mm größer, %	55*	19*
Angiografischer Erfolg, %	97	97
Ergebnisse		ns=p>0,05
Vollständigkeit Follow-up,%	100,0	
30 Tage		
Tod (a.U.), %	1,6	2,0 ns
nichttödlicher MI, %	0,8	1,6 ns
TLR, %	1,0	1,8 ns
TVR (inclusive TLR), %	1,0	2,2 ns
MACE, %	3,0	4,2 ns
Stentthrombose, %	0,4	1,6 ns
1 Jahr	insgesamt 99,1	
Tod (a.U.), %	3,4	4,3 ns
Tod oder nichttödlicher MI	5,4	6,3 ns
Tod oder MI oder TLR	8,8*	12,6*
TVR, %	5,1*	10,9*
TVR klinisch, %	3,7*	10,9*
MACE (Tod, MI, TVR)	9,7*	14,8*
weitere Ergebnisse	<p>Risikoreduktion für klinisch getrieben TVR nach 1 Jahr in Subgruppen zwischen 28 und 78%.(Cox-Modell) Jedoch nicht statistisch signifikant bei Frauen, Diabetikern, Bifurkationestenting und Patienten mit Läsionen länger als 33 mm. Postdilationsstrategie hatte keinen Einfluss auf klin. TVR.</p> <p>5 signifikante Prädiktoren für MACE nach 1 Jahr in multivariatem Cox-Modell: reduziertes Risiko: Zugehörigkeit zur Sirolimus-Stent-Gruppe. Erhöhtes Risiko bei kardiogenem Schock, Diabetes, Stenting des linken Hauptstamms, Verwendung von mindestens einem 33mm-Stent</p> <p>4 signifikante Prädiktoren für klin. TVR nach 1 Jahr: reduziertes Risiko: Sirolimus-Stent, ACS</p> <p>erhöhtes Risiko: mit Zahl der gestenteten Segmente, Diabetes</p>	
Diskussion	<p>Unterschiede bei Patientencharakteristika und bei prozeduralen Faktoren erhöhen das Risiko zwischen den Gruppen fast ausschließlich zu Ungunsten von SES. Weitere Untersuchungen zu Benefit durch SES speziell bei Subgruppen Diabetes und lange Läsionen notwendig, da diese als unabhängige Risikofaktoren für MACE auftraten. Inzidenz und zeitlicher Verlauf der aufgetretenen Stentthrombosen zeigten kein erhöhtes Risiko bei SES. Wegen Nichtverfügbarkeit des entsprechenden SES konnten Patienten mit größeren Gefäßdurchmessern nicht behandelt werden. Ausschluss dieser Patientengruppe könnte zu einer Unterschätzung des Effekts von SES geführt haben.</p>	
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Implantation von Sirolimus-Stents in Alltagssetting ist sicher und effektiv reduziert TVR und MACE nach 1 Jahr im Vergleich zu BMS</p>	
Bemerkungen (HTA-Autoren)	<p>Nur bei 72% der im Studienzeitraum mit Stents versorgten Patienten,</p>	

wurden wegen Nichtverfügbarkeit größerer Stentdurchmesser als 3 mm, SES eingesetzt. Bei 55% der Patienten mit DES mit 3 mm Postdilatation mit um 0,5 mm größeren Ballons. Bei BMS-Gruppe wurden entsprechend alle Patienten Mit Stents > 3,5 mm Durchmesser ausgeschlossen, ebenso Durchmesser < 2,25 mm, weil dafür keine Entsprechung in SES-Gruppe

Eingeschlossene Publikationen zu komplexen de novo-Läsionen

Quelle	Lemos et al. 2004, Circulation, 109, 1366-1370 (Lemos et al. 2004d)
Fragestellung	Identifikation von klinischen, angiografischen und prozeduralen Faktoren als Prädiktoren für das Risiko von binärer Restenose bei Patienten mit hochkomplexen Läsionen aus dem RESEARCH-Register
Studiendesign	prospektives Single-center-Register hier ohne Vergleichskohorte. Siehe außerdem RESEARCH-Beschreibung Identifikation von Prädiktoren mittels multivariater logistischer Regressionsanalysen
Intervention	ausschließlicher Einsatz von einem oder mehreren Cypher™-Stents, keine Angaben zu Postdilatation
Kotherapie	GP II B/IIIA nach Entscheidung des Arztes, Post-PCI:Aspirin lebenslang, 75 mg/d Clopidogrel 3-6 M
Ergebnisparameter	BRR bei Follow-up-Angiografie 6-8 M nach Intervention oder bei klinischen Indikationen mindestens 4 M nach Intervention oder bei der Entdeckung einer Restenose. LL, DS
Definition BRR	Durchmesserstenose > 50% mit QCA instent oder insegment
Stichprobengröße	238 Patienten, 441 Läsionen
Rekrutierungszeitraum	6 Monate ab dem 16.04.2002
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung
Follow-up-Zeitraum	Angiografischer Follow-up durchschnittlich 204±34 Tagen
Einschlusskriterien	alle konsekutiven Patienten mit akutem MI, instent-Restenose, sehr kleinen Gefäßen mit 2,25 nominalem Durchmesser, linkem Hauptstamm, chronischem Verschluss > 3 M, gestentetem Segment > 36 mm Länge, Bifurkationsstenting
Ausschlusskriterien	medizinische Kontraindikation für Follow-up-Angiografie
Ergebnisse	
Patientencharakteristika	bezogen auf 238 Patienten mit Follow-up-Angiografie
männlich, %	73
Alter, Jahre Mw±SD	60±12
Größe, cm±SD	172±9
Gewicht, kg±SD	82±14
Diabetes, %	22
Bluthochdruck, %	56
Hyperlipidämie, %	58
aktuelles Rauchen, %	k. A.
früherer MI, %	32
frühere PTCA, %	28
frühere CABG, %	11
Koronarerkrankung	
1-Gefäßkrankung, %	40
2-Gefäßkrankung, %	35
3-Gefäßkrankung, %	25
Stabile Angina	54
Instabile Angina	21
AMI	26
Glycoprotein IIB/IIIA, %	27
Charakteristika der Läsionen	bezogen auf 441 Läsionen
Behandelte Gefäße	
LM, %	3
LAD, %	43
LCX, %	22
RCA, %	30
Bypass, %	3

Läsionstyp				
A, %	6			
B1, %	23			
B2, %	43			
C, %	28			
chron. Verschluss > 3 M, %	8			
mittlere/schwere angiografische Kalzifikation, %	7			
ostiale Lokalisation, %	22			
Bifurkation, beide Gefäße mit SES, %	22			
Instent-Restenose, %	13			
durchschnittl. Anzahl DES-Stents pro Läsion ±SD	1,44±0,81			
überlappende Stents	39			
durchschnittliche Stentlänge pro Läsion ±SD, mm	26,0±20,3			
Stentlänge > 36 mm, %	17			
2,25-mm SES, %	18			
Angiografische Parameter				
präprozedural insegment				
RVD mm±SD	2,50±0,61			
MLD mm±SD	0,69±0,54			
DS %	72,2±20,0			
Läsionslänge, mm±SD	16,1±11,8			
postprozedural insegment				
MLD mm±SD	2,13±0,58			
DS %	17,2±11,1			
Vollständigkeit Follow-up Angiografie, (%)	238/362 (65,7)			
Follow-up 204±34 Tage				
MLD mm±SD	2,10±0,69			
DS %	22,8±19,9			
LL mm±SD	0,04±0,49			
Binäre Restenose, %	7,9			
Instent, %	6,3			
Proximal, %	0,9			
Distal, %	0,7			
weitere Ergebnisse				
unabhängige Prädiktoren im multivariaten Regressionsmodell	OR	95%-KI	P-Werte	aktuelle Insegment-Restenoseraten in %
Behandlung Instent-Restenose	4,16	1,63-11,01	<0,01	19,6
Ostiale Lokation	4,84	1,81-12,07	<0,01	14,7
Diabetes	2,63	1,14-6,31	0,02	14,3
Ingesamt Länge (je 10 mm Zunahme)	1,42	1,21-1,68	<0,01	13,9 Länge > 26 mm
RVD (je 1,0 mm Zunahme)	0,46	0,24-0,87	0,03	10,3 RVD < 2,17 mm
LAD	0,30	0,10-0,69	<0,01	10,8 Non-LAD
Diskussion	<p>Im vergleichbaren Patientengruppen in früheren Studien mit BMS wären Restenoseraten von 40,1-43,0% zu erwarten gewesen. Die Prädiktoren kleine Gefäße, lange Läsionen und Diabetes aus der SIRIUS-Studie wurden bestätigt, die Liste wie o. g. erweitert. Die Effektivität von SES für Instent-Restenosen in komplexen Läsionen und ob LAD-Lokalisation der Läsion ein protektiver Faktor ist, ist in weiteren Studien abzuklären. Restenose nach SES war in früheren Studien mit unvollständiger Abdeckung der Läsion verbunden. Mit konventioneller Angiografie können kleine Lücken zwischen Stents und kleine Stentrupturen nicht festgestellt werden. Operateure hatten Anweisung, die gesamte Läsion abzudecken und Dissektionen an Stentgrenzen und Lücken zwischen Stents zu vermeiden. Dies erklärt eventuell das fast ausschließliche Auftreten von Instentrestenosen. Da bei AMI-Patienten keine Fälle von Restenosen auftraten, konnte dieser Faktor nicht ins Modell aufgenommen werden. Limitatio-</p>			

	<p>nen: Restriktion der Studienpopulation gegenüber unselektierter RESEARCH-Gesamtpopulation, 10 Todesfälle konnten nicht angiografisch evaluiert werden und angiografische Follow-up-Rate sollte größer sein. Jedoch Verweigerung von Angiografie kein Ausschlussgrund, deshalb weniger selektierte Population als in RCT</p>
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Nach SES-Implantation in Patienten mit komplexen Läsionen ist angiografische Restenose ein nicht häufiges Ereignis (7,9% der Läsionen), das hauptsächlich in Assoziation mit lokalen, läsionsbedingten Charakteristika und Diabetes auftritt.</p>
Bemerkungen (HTA-Autoren)	<p>Limitationen siehe Autoren, Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Patienten mit und ohne angiografischen Follow-up wäre interessant gewesen, um potenzielle Selektion durch Drop-outs zu sehen. Information, inwiefern auch klinische Reintervention erfolgte, fehlt.</p>
Ähnliche Publikationen	<p>vermutlich Überschneidungen der Studienpopulation von Lemos et al 2004a, b, Arampatzis et al. 2004 und Degertekin et al. 2004a</p>

Eingeschlossene Publikationen zu sehr kleinen Gefäßen

Quelle	Lemos et al. 2004, Am J Cardiol, 93, 633-636 (Lemos et al. 2004c)	
Fragestellung	1-Jahres-Ergebnisse bei Patienten mit sehr kleinen Gefäßen (2,25 mm) mit Sirolimus-freisetzenden Stents im Vergleich zu größeren Gefäßen mit Sirolimus-freisetzenden Stents	
Studiendesign	prospektives Single-center-Register mit Vergleich von zwei verschiedenen Läsionen am gleichen Patienten. Siehe außerdem RESEARCH-Beschreibung	
Intervention	DES (Cypher™) kleine Gefäße (2,25 mm) vs DES (Cypher™) große Gefäße (≥ 2,5 mm) beim gleichen Patienten bei einem Teil der Patienten, k. A. zum Stenting	
Kotherapie	k. A.	
Ergebnisparameter	MACE nach 1 J, BRR und LL bei FU-Angiografie nach 6 M	
Definition MACE	Tod (a. U.), nichttödlicher MI, TLR MI=CK 2-fach über oberem Normwert und Anstieg von CK-MB, TLR=Reintervention (chirurgisch oder PCI), um Stenose im Stent oder 5 mm distal oder proximal zu behandeln	
Stichprobengröße	kleine Gefäße: 91 P 112 Läsionen große Gefäße: 60 P 109 Läsionen	
Rekrutierungszeitraum	6 Monate ab dem 16.04.2002	
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung	
Follow-up-Zeitraum	angio: 7,1 M± 1,3, klinisch 346±92 Tage im Durchschnitt	
Einschlusskriterien	alle konsekutiven Patienten mit de novo-Läsionen, die mit einem 2,25 mm DES behandelt wurden.	
Ausschlusskriterien		
Ergebnisse	DES 2,25 mm Durchmesser bei 91 Patienten	
Patientencharakteristika		
männlich, n (%)	56 (62)	
Alter, Jahre Mw±SD	64±12	
Diabetes, n (%)	24 (26)	
Bluthochdruck, n (%)	51 (56)	
Hyperlipidämie, n (%)	k. A.	
aktuelles Rauchen, n (%)	21 (23)	
früherer MI, n (%)	29 (32)	
frühere PTCA, n (%)	23 (25)	
frühere CABG, n (%)	10 (11)	
Koronarerkrankung		
1-Gefäßerkrankung, n %	25 (28)	
Mehrgefäßerkrankung, n %	66 (72)	
ACS, n (%)	34 (37)	
Anteil Patienten mit Läsionen an kleinen und großen Gefäßen, n (%)	60 (66)	
Charakteristika Läsionen	2,25-mm SES (n=112)	größere SES (n=109) *=p<0,05
Behandelte Gefäße	*	*
LAD, n (%)	18 (16)	35 (32)
Diagonalast, n (%)	33 (30)	2 (2)
LCX, n (%)	15 (13)	22 (20)
Marginalast oder Ramus intermedius, n (%)	21 (19)	12 (11)
RCA, n (%)	8 (7)	30 (28)
Andere Seitenäste, n (%)	17 (15)	8 (7)
Proximale Lokalisation, n (%)	11 (10)*	34 (31)*
Ostiale Lokalisation, n (%)	47 (42)*	21 (19)*
Angiografische Parameter		
präprozedural		
RVD mm±SD	1,88±0,34	2,52±0,57
MLD mm±SD	0,57±0,37	0,82±0,53
DS %	69,4±19,1	67,8±18,5
Läsionslänge mm±SD	12,3±9,3	15,8±9,8
postprozedural		
MLD mm±SD	1,74±0,35	2,23±0,62
DS %	15,9±10,9	16,5±12,8
Vollständigkeit Follow-up Angiografie, (%)	62/91 (68,1) Pat 75/112 (67,0) Läsionen	76/109 (69,7) Läsionen

MLD mm±SD	1,61±0,57*	2,18±0,64*
DS % ±SD	25,1±24,0	20,4±16,7
LL mm±SD	0,07±0,48	0,03±0,38
BRR, %	10,7 (Bezug auf Läsionen)	3,9
Vollständigkeit klinischer Follow-up, (%)	90/91 (98,9)	
1 Jahr		
Tod (a.U.), n (%)	2 (2,2)	
Tod oder nichttödlicher MI, n (%)	3 (3,3)	
TLR, n (%)	5 (5,5)	
MACE (Tod, MI, TLR)	7 (7,7)	
Stentthrombose, n (%)	1 (0,1)	
weitere Ergebnisse	8 BRR bei kleinen Gefäßen, 3 bei großen Gefäßen, 38% BRR bei kleinen Gefäßen und 33% bei großen Gefäßen waren ostial. Bei nichtostialen Läsionen betrug die Restenoserate 6,7% bei kleinen und 3% bei großen Gefäßen.	
Diskussion	Hauptergebnis, dass bei sehr kleinen Gefäßen mit 2,25 mm Durchmesser Behandlung mit SES geringe Restenoseraten und geringen Volumenverlust aufweisen. LL in kleinen Gefäßen war geringer als in früheren Studien mit BMS berichtet. LL war vergleichbar mit Ergebnissen aus RCT mit SES. Bemerkenswert ist, dass Restenose bei ostialen Läsionen häufig war. Dies eventuell im Zusammenhang mit ungenügender Abdeckung der Läsion durch Stent. Limitationen der Studie: Begrenzte Stichprobengröße, nicht randomisiert, nur 70% Follow-up bei Angiografie. (Nichtzustimmung zur Angiografie war kein Ausschlussgrund). Alle Patienten ohne angiografischen Follow-up blieben bis zu einem Jahr ereignisfrei. Trend zu größerer BRR bei kleinen Gefäßen im Vergleich zu großen war nicht signifikant, jedoch in Übereinstimmung mit SIRIUS, wo kleine Gefäße ein unabhängiger Risikofaktor für Restenose war. Weitere Studien mit größerer Stichprobe notwendig.	
Schlussfolgerung der Autoren		
Bemerkungen (HTA-Autoren)	Da Vergleich zwischen großen und kleinen Gefäßen nicht auf Patienten mit Mehrgefäßerkrankung beschränkt war, ist Effektverzerrung beim Vergleich der BRR zugunsten der kleinen Gefäße möglich, da hier auch Patienten mit Eingefäßerkrankung enthalten waren.	

Eingeschlossene Publikationen zu sehr langen de novo-Läsionen

Quelle	Degertekin et al. 2004, Am J Cardiol, 93, 826-829 (Degertekin et al. 2004a)		
Fragestellung	Klinische und angiografische Ergebnisse bei Patienten mit sehr langen Läsionen (>36 mm) mit Sirolimus-freisetzenden Stents		
Studiendesign	prospektives Single-center-Register hier ohne Vergleichskohorte. Siehe außerdem RESEARCH-Beschreibung		
Intervention	mindestens zwei überlappende DES (Cypher™) mit mindestens 41 mm Gesamtlänge, DES verfügbar in 8,18 und 33 mm Länge, Stenting mit Standardtechniken und gemäß Entscheidung des Arztes		
Kotherapie	GP II B/IIIa nach Entscheidung des Arztes, Post-PCI: Aspirin lebenslang, 75 mg/d Clopidogrel 6 M		
Ergebnisparameter	MACE nach 1 J, BRR und LL bei FU-Angiografie nach 6 M, DS		
Definition MACE	Tod (a. U.), nichttödlicher MI, TLR, TVR MI=CK 2-fach über oberem Normwert und Anstieg von CK-MB, TVR=Reintervention (chirurgisch oder PCI), um Stenose im Stent oder 5 mm distal oder proximal zu behandeln, wenn signifikante Sten>50% im Segment und entweder Auftreten von Anginasymptomen oder objektivem Ischämienachweis.		
Stichprobengröße	96 Patienten, 102 Läsionen		
Rekrutierungszeitraum	6 Monate ab dem 16.04.2002		
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung		
Follow-up-Zeitraum	klinisch 320±67,4 Tage im Durchschnitt		
Einschlusskriterien	alle konsekutiven Patienten mit de novo-Läsionen, die mit einem gestentetem Segment > 36 mm DES behandelt wurden.		
Ausschlusskriterien	Instent-Restenosen, Läsionen mit angiografisch sichtbaren Lücken zwischen den Stents		
Ergebnisse	DES >36 mm Länge bei 96 Patienten, 102 Läsionen		
Patientencharakteristika	bezogen auf Anzahl Patienten		
männlich, %	62		
Alter, Jahre Mw±SD	64±12		
Diabetes, %	18		
Bluthochdruck, %	45		
Hyperlipidämie, %	57		
aktuelles Rauchen, %	26		
früherer MI, %	32		
frühere PTCA, %	19		
Koronarerkrankung			
1-Gefäßerkrankung, %	47,9		
Mehrgefäßerkrankung, n %	52,1		
CTO, %	20		
Behandelte Gefäße			
LAD, %	47		
LCX, %	9		
RCA, %	44		
Direktes Stenting, %	53		
Erst-PCI, %	8		
Glycoprotein IIB/IIIA, %	31		
durchschnittl. Anzahl DES-Stents pro Läsion ±SD	2,66±0,9 (range 2-6)		
durchschnittliche Stentlänge pro Läsion ±SD, mm	61,2±21,4 (range 41-134)		
durchschnittlicher Durchmesser ±SD, mm	2,82±0,24		
Angiografischer Erfolg, %	97		
Angiografische Parameter	nur für 67 Patienten mit 6-Monats Angiografie-Follow-up		
postprozedural	proximal 5 mm	instent	distal 5 mm
RVD mm±SD	3,17±0,55	2,68±0,51	2,45±0,51
MLD mm±SD	2,76±0,54	2,17±0,47	1,94±0,53
DS %	12	18	20
Vollständigkeit Follow-up Angiografie, (%)	67/96 (69,8)		
6 Monate-Follow-up			
RVD mm±SD	3,30±0,61	2,82±0,59	2,63±0,62
MLD mm±SD	2,74±0,58	2,04±0,64	2,12±0,60

DS %	17	27	19
LL mm±SD	0,02±0,52	0,13±0,47	-0,16±0,47
Vollständigkeit klinischer Follow-up, (%)	96/96 (100)		
320 Tage			
Tod (a.U.), n (%)	2 (2,1)		
Nichttödlicher MI, n (%)	1 (1,0)		
TVR, n (%)	6 (6,2)		
TLR, n (%)	4 (4,2)		
Notfall-CABG	2 (2,1)		
MACE (Tod, MI, TVR)	8 (8,3) (1 Patient mit CABG verstarb)		
weitere Ergebnisse	8 (11,9%) BRR im angiografischen FU, alle fokale und <10 mm, 5 instent. 4 BRR waren asymptomatisch ohne Re-Revaskularisation. Bei einem plötzlichen Todesfall nach 43 Tagen war Stentthrombose nicht auszuschließen. Alle Patienten mit fehlendem Follow-up blieben ereignisfrei im FU-Zeitraum		
Diskussion	Effektive Suppression neointimaler Hyperplasie mit LL von 0,13 mm ist deutlich geringer als in früheren Studien mit BMS (0,79-1,41 mm). MACE-Inzidenzen in früheren Studien mit langen Läsionen (durchschnittl. 45 mm) mit BMS lagen mit 25 bzw. 23 % deutlich höher als 8,3% in vorliegender Studie. Bei Patienten mit Restenose nur 1 an Überlappungsstelle. Unvollständige Läsionsabdeckung als Mechanismus der Restenoseentstehung kommt wegen Ausschluss der Patienten mit sichtbarer Lücke zwischen den Stents nicht in Frage. Limitationen: kleine Stichprobe ohne Kontrollgruppe, Follow-up bei Angiografie niedrig, aber dafür unselektierte Patientenpopulation. Keine Enzymmessung postprozedural bei einem Großteil der Patienten (46/96). Letzteres gerechtfertigt dadurch, dass hochgradiger Enzymanstieg selten in asymptomatischen Patienten vorkommt.		
Schlussfolgerung der Autoren			
Bemerkungen (HTA-Autoren)	Limitationen siehe Autoren, außerdem keine Konfidenzintervalle zur Angabe der statistischen Unsicherheit		

Eingeschlossene Publikationen zum Stenting des linken Hauptstamms

Quelle	Arampatzis et al. 2003, Am J Cardiol, 92, 327-329		
Fragestellung	Klinische Ergebnisse bei Patienten mit Sirolimus-freisetzenden Stents im linken Hauptstamm		
Studiendesign	prospektives Single-center-Register hier ohne Vergleichskohorte. Siehe außerdem RESEARCH-Beschreibung		
Intervention	Cypher™-Stent mit 3,0 mm Durchmesser und Postdilatation mit 3,5 – 4,5 mm-Ballons beim Großteil der Patienten (n=24)		
Kotherapie	GP II B/IIIa nach Entscheidung des Arztes, Post-PCI:Aspirin lebenslang, Einmaldosis von 300 mg Clopidogrel und 75 mg/d Clopidogrel 6 M		
Ergebnisparameter	MACE im Krankenhaus und nach durchschnittlich 5,1 Monaten Follow-up		
Definition MACE	Tod (a. U. und kardial unterschieden), nichttödlicher MI, TVR MI= nicht definiert, TVR=Reintervention (chirurgisch oder PCI).		
Stichprobengröße	31 Patienten (entspricht 5,5% der Gesamtstichprobe von 563 Pat.)		
Rekrutierungszeitraum	6 Monate ab dem 16.04.2002		
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung		
Follow-up-Zeitraum	klinisch 5,1±1,8 Monate im Durchschnitt		
Einschlusskriterien	alle konsekutiven Patienten mit Hauptstammstenosen, eingeteilt in 3 Gruppen: 1 mit akutem MI (n=5) 2 mit bailout stenting bei LM Dissektion (n=9) und 3 elektiv (n=17) 9 mit hohem OP-Risiko, 8 die PCI präferierten)		
Ausschlusskriterien	keine		
Ergebnisse			
Patientencharakteristika	akuter MI n=5	bailout stenting n=9	elektiv n=17
männlich, n (%)	3 (60)	4 (45)	10 (59)
Alter, Jahre Mw±SD	64±9	65±16	65±9
Diabetes, n (%)	1 (20)	3 (33)	7 (41)
Bluthochdruck, n (%)	0	3 (33)	13(76)
Hyperlipidämie, n (%)	3 (60)	5 (56)	12 (70)
aktuelles Rauchen, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
früherer MI, n (%)	0	3 (33)	7 (41)
frühere PTCA, n (%)	0	2 (22)	6 (35)
früherer CABG, n (%)	0	1 (11)	10 (59)
Koronarerkrankung			
stabile Angina, n (%)		6 (67)	17 (100)
instabile Angina, n (%)		3 (33)	0
Lokation der Läsion			
Ostial, n (%)	2 (40)	6 (67)	5 (29)
nichtostiale, n (%)	2 (40)	0	1 (6)
Bifurkation	1 (20)	3 (33)	11 (65)
Direktes Stenting, %	3 (60)	9 (100)	5 (29)
Stents/ Patient ±SD	3 ±2,3	4,5 ± 1,9	2,8 ± 1,6
Glycoprotein IIB/IIIA, %	4 (80)	5 (56)	5 (29)
kardiogener Schock	4 (80)	0	0
hämodynamische Unterstützung			
IABP	4 (80)	1 (11)	0
LVAD	0	0	3 (18)
Angiograf. Parameter (QCA)			
MLD präprozedural mm±SD	1,31±0,32	1,66±0,65	1,12±0,45
MLD postproz. mm±SD	2,95±0,03	2,67±0,48	2,71±0,60
RVD postproz. mm±SD	2,94 ±0,34	3,18±0,51	3,22±0,60
Vollständigkeit klinischer Follow-up im Krankenhaus, (%)	31/31 (100)		
Tod (a.U.), n (%)	3 (60)	0	1 (6)
Nichttödlicher MI, n (%)	0	0	2 (12)
Re-PCI, n (%)	0	0	0
CABG	0	1 (11)	0
MACE (Tod, MI, TVR)	3 (60)	1 (11)	3 (18)
Vollständigkeit klinischer Follow-up nach Entlassung bis 5,1 M±1,8 (range 3,3-6,9) , (%)	30/31 (96,7)		
Tod (a.U.), n (%)	0	0	0
Nichttödlicher MI, n (%)	0	0	0
Re-PCI, n (%)	0	0	0

CABG	0	1 (11)	0
MACE (Tod, MI, TVR)	0	1 (11)	0
weitere Ergebnisse			
Diskussion	Hohe Mortalität (60%) vor Entlassung bei Patienten mit LM- Läsionen und MI entspricht Werten aus früheren Studien. Hauptresultat dieser Studie ist das Fehlen von tödlichen Ereignissen nach der Entlassung. 0% Re-PCI bestärkt Effektivität. Postdilatation der SES könnte grundsätzlich negativen Einfluss auf deren Effektivität haben. Limitationen: Confounding durch nicht berücksichtigte Faktoren aufgrund des Studiendesigns möglich.		
Schlussfolgerung der Autoren			
Bemerkungen (HTA-Autoren)	Follow-up-Zeitraum insbesondere im Hinblick auf Restenosen kurz, für Effektschätzer wurden keine Konfidenzintervalle angegeben		
IABP= intraaortale Ballonpumpe LVAD=left ventricular assistance device			

Eingeschlossene Publikationen zu de-novo-Läsionen mit früherer CABG

Quelle	Hoye et al. 2004, Coronary Artery Disease, 15, 171-175		
Fragestellung	1-Jahres-Ergebnisse bei Patienten mit vorausgegangener Bypassoperation mit Sirolimus-freisetzenden Stents in de novo-Läsionen im Vergleich zu BMS		
Studiendesign	prospektives Single-center-Register mit historischer Vergleichskohorte siehe RESEARCH-Beschreibung		
Intervention	DES: Cypher™-Stents in de novo-Läsionen mit Durchmesser von 2,25 – 3,0 mm und Längen von 8-33 mm, Postdilatation erlaubt, ansonsten Standardtechniken BMS: wie DES, jedoch auch Stents mit größerem Durchmesser verfügbar, keine näheren Angaben		
Kotherapie	GP II B/IIIa nach Entscheidung des Arztes, Post-PCI: Aspirin lebenslang, Einmaldosis Clopidogrel von 300 mg, dann DES: 75 mg/d Clopidogrel mindestens 3 M unklar, ob sich diese Angaben auch auf BMS beziehen		
Ergebnisparameter	MACE		
Definition MACE	Tod (a. U.), nichttödlicher MI, TVR MI=CK 2-fach über oberem Normwert und Anstieg von CK-MB, TVR=Reintervention im behandelten Gefäß		
Stichprobengröße	DES: 47 BMS: 66 Patienten		
Rekrutierungszeitraum	DES: 6 Monate ab dem 16.04.2002 BMS: 6 Monate vor dem 16.04.2002		
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung		
Follow-up-Zeitraum	1 Jahr		
Einschlusskriterien	DES: konsekutive Patienten mit früherer CABG, deren de novo-Läsionen ausschließlich mit DES behandelt wurden. Für DES nur Stents von 2,25-3,00 mm verfügbar, Postdilatation erlaubt BMS: alle konsekutiven Patienten mit früherer CABG, deren de-novo-Läsionen mit BMS behandelt wurden		
Ausschlusskriterien	k. A.		
Ergebnisse			
Patientencharakteristika	DES n=47	BMS n=66	*=p<0,05
männlich, %	70,3	66,7	
Alter, Mw±SD	68,0±9,0	69,0±10,9	
Diabetes, %	21,3	19,7	
Bluthochdruck, %	61,7	54,5	
Hyperlipidämie, %	89,4	83,3	
aktuelles Rauchen, %	10,6	16,7	
früherer MI, %	31,9	47,7	
frühere PTCA, %	42,6	39,4	
frühere CABG, %	100	100	
Koronarerkrankung			
1-Gefäßerkrankung, %	8,5	4,4	
Mehrgefäßerkrankung, %	91,5	95,5	
Stabile AP, %	63,8	48,5	
Instabile Angina, %	34,0	43,9	
Akuter MI, %	2,1	7,6	
Glycoprotein IIB/IIIA, %	21,3	36,4	
Behandeltes Gefäß, %			
LMC	10,6	15,2	
LAD	42,6	34,8	
LCX	29,8	33,3	
RCA	17,0	27,3	
Bypass-Gefäß	36,2	40,9	
Läsionstyp, %			
A	20,6	16,7	
B1	29,8	24,2	
B2	50,4	59,1	
C	36,2	40,9	
Anwendung eines distalen Protektionssystems (% bezogen auf Pat mit Graftintervention)	6 (35,3)	5 (18,5)	
Anzahl Stents±SD	1,9±0,9	2,1±1,4	
Stentlänge, mm±SD	32,6±22,1	35,1 ± 24,7	

nominaler Stentdurchmesser in mm±SD	2,8±0,3*			3,3±0,6*	
Angiografischer Erfolg, %	97,9			98,5	
Ergebnisse					
Vollständigkeit Follow-up,%	100			100	
1 Jahr	DES	BMS	HR ⁵	95%-CI	p-Wert
Tod (a.U.), %	2,1	6,1	0,34	0,04-3,09	0,3
Tod oder nichttödlicher MI	6,4	10,6	0,80	0,24-2,71	0,7
TVR, %	2,1	23,0	0,23	0,07-0,80	0,02
MACE (Tod, MI, TVR)	8,5	30,3	0,37	0,15-0,91	0,03
weitere Ergebnisse	Keine akuten oder subakuten Stentthrombosen. Bei TVR in SES-Gruppe 1 TVR in Bypassvene, entspricht 1/16 (6,3%) Venengrafts. Demgegenüber in BMS-Gruppe von 15 TVR insgesamt 9 ISR in nativem Gefäß und 6 in Venengrafts 6/24 (25%)				
Diskussion	Im Vergleich zu früheren Studien bei Patienten mit CABG, die eine PCI erhielten, war MACE in DES deutlich reduziert, erhöhte Restenosegefahr in Venengrafts aus früheren Studien bekannt. Die in der vorliegenden Studie untersuchten BMS- und DES-Kohorten waren bis auf Unterschied im Gefäßdurchmesser zu ungunsten der DES-Gruppe vergleichbar. Limitationen: kleine Stichprobe, insbesondere Anteil der Patienten mit Läsion im Venengraft war klein, keine Routine-Angiografie im Follow-up. Keine Randomisierung und nur historische Vergleichskohorte. Jedoch die gleichen interventionellen Techniken, Operateure und unselektierte Patienten wie unter Alltagsbedingungen.				
Schlussfolgerung der Autoren	Die Anwendbarkeit des Sirolimus-freisetzenden Stents zur Reduktion von MACE nach einem Jahr in einer Hochrisikopopulation von Patienten mit Bypassoperation in der Vorgeschichte konnte klar gezeigt werden				
Bemerkungen (HTA-Autoren)	Dass die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant sind, liegt an den niedrigen Fallzahlen. Daraus kann nicht geschlossen werden, dass die zum Teil großen Unterschiede keinen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisparameter hatten. Der deutlich höhere Anteil von Patienten mit früherem MI, instabiler Angina und auch von Typ B2 und C-Läsionen in der BMS-Gruppe legt eine Verzerrung des Ergebnisses zugunsten von SES nahe.				

⁵ HR=Hazard Ratio

Eingeschlossene Publikationen zu den Indikationen „akutes Koronarsyndrom“ und Myokardinfarkt

Quelle	Lemos et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41:2093-9	Lemos et al. 2004, J Am Coll Cardiol, 43:704-8 (Lemos et al. 2004b)
Fragestellung	30-Tage-Ergebnisse bei Patienten mit ACS mit Sirolimus-freisetzenden Stents im Vergleich zu BMS	kurz- und langfristiger Vorteil von Sirolimus freisetzenden Stents bei Patienten mit AMI (STEMI) im Vergleich zu BMS
Studiendesign	prospektives Single-center-Register mit historischer Vergleichskohorte siehe RESEARCH-Beschreibung	prospektives Single-center-Register mit historischer Vergleichskohorte siehe RESEARCH-Beschreibung
Intervention	DES: ein oder mehrere Cypherstents BMS: k. A. Stenting mit Standardtechniken	DES: ein oder mehrere Cypherstents BMS: 53% BX Sonic oder velocity (Cordis), 22% Multi-Link Penta (Guidant), 6% Multi-Link Tetra (Guidant), 6% R-Stent (Orbus Medical Technologies) 12% other stents. Stenting gemäß Entscheidung des Arztes
Kotherapie	Beide Gruppen: GP II B/IIIa nach Entscheidung des Arztes, Post-PCI: Aspirin lebenslang DES: 75 mg/d Clopidogrel 3-6 M BMS: 75 mg/d Clopidogrel 1 M	Thrombotische Medikation und GPIIb/IIIa nach Belieben des Operateurs DES: Clopidogrel 3-6 M BMS: Clopidogrel 1 M
Ergebnisparameter	MACE, Stentthrombose, Prädiktoren für MACE in multivariatem, logistischem Regressionsmodell	MACE, Stentthrombose, Prädiktoren für MACE in multivariatem Cox-Regressionsmodell
Definition MACE	Tod (a. U.), nichttödlicher MI, TLR, TVR MI=CK-MB 2-fach über oberem Normwert	Tod (a. U.), nichttödlicher MI, TVR Reinfarkt=erneute Symptome und/oder neue EEG-Veränderungen in Verbindung mit Wiederanstieg CK und CK-MB > 1,5-fach des vorherigen Wertes falls innerhalb von 48 h oder 3-facher oberer Normwert falls nach 48 h nach dem Indexinfarkt TVR: Reintervention (chirurgisch oder PCI) verursacht durch jede Läsion, die im gleichen epicardialen Gefäß wie die Indexprozedur stattfand.
Stichprobengröße	DES: 198 BMS: 301	DES: 189 BMS: 183
Rekrutierungszeitraum	DES: 16.04.2002-15.08.2002 BMS: 16.12.2001-15.04.2002	DES: 04/2002-01/2003 BMS: unmittelbar vor 04/2002
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung
Follow-up-Zeitraum	30 Tage	10 Monate (300 Tage)
Einschlusskriterien	DES: konsekutive Patienten mit instabiler AP oder AMI, die ausschließlich mit DES behandelt wurden BMS: alle konsekutiven Patienten mit ACS, die mit BMS behandelt wurden	DES: konsekutive Patienten mit STEMI, die im o. g. Zeitraum mit DES behandelt wurden. BMS: 183 konsekutiven Patienten mit STEMI, die unmittelbar vor o. g. Zeitraum mit BMS behandelt worden waren.
Ausschlusskriterien	zusätzliche Implantation von BMS, Patienten, die obwohl dafür vorgesehen, nicht mit DES behandelt werden konnten	Patienten mit PTCA nach fehlgeschlagener Thrombolyse
Ergebnisse	DES	DES
Patientencharakteristika	BMS	BMS
männlich, %	*=p<0,05	*=p<0,05
Alter, Mw±SD	68 62±11	75 60±12*

Quelle	Lemos et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41:2093-9		Lemos et al. 2004, J Am Coll Cardiol, 43:704-8 (Lemos et al. 2004b)	
Diabetes, %	18	12	11	12
Bluthochdruck, %	63	63	k. A.	k. A.
Hyperlipidämie, %	49	48	k. A.	k. A.
aktuelles Rauchen, %	38	38	46	47
früherer MI, %	28*	45*	14*	24*
frühere PTCA, %	21	18	7	9
frühere CABG, %	9	10	2	3
Koronarerkrankung				
1-Gefäßerkrankung, %	51	44	55	48
Mehrgefäßerkrankung, %	49	56	45	53
Instabile AP, %	68	68	nr	nr
Braunwaldklassifikation, %			nr	nr
Klasse A (I-III)	4	5		
Klasse B (I und II)	42	4		
Klasse B III	22	45		
Klasse C (I und II)	9	21		
Klasse C III	22	14		
Akuter MI, %	32	32	100	100
Kardiogener Schock	13	13	13	10
Notfall-PTCA	5*	23*	ausgeschl.	
Primäre PTCA	95*	77*		
Peak CK-MB, U/l±SD	217±236*	317±256*	296±255	319±230
Peak CK, U/l±SD	k. A.	k. A.	3126±3126	3957±5135 p=0,1
Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur PTCA in h±SD	k. A.	k. A.	3,2±1,9	3,0±2,7
Glycoprotein IIB/IIIA, %	27*	42*	37*	56*
Clopidogrelverschreibung, Monate±SD	k. A.	k. A.	3,7±2,1*	2,1±1,5*
Behandeltes Gefäß, %				
LMC	4	3	2	1
LAD	59	58	53	57
LCX	29	31	8	10
RCA	36	39	37	30
Bypass	5	6	-	2
Läsionstyp, %			k. A.	k. A.
A/B1	44	42		
B2/C	78	78		
Anzahl behandelter Gefäße±SD	1,8±0,9	1,8±0,9	k. A.	k. A.
Stentlänge, mm±SD	29±15	28±13	k. A.	k. A.
Anzahl Stents±SD				
Bifurkation	13*	5*	k. A.	k. A.
Stentdurchmesser in mm, range	2,25-3,0	k. A.	k. A.	k. A.
Angiografischer Erfolg, %	96	97	nr	nr
TIMI vor PTCA	nr	nr		
Grad 0/I, %			73	73
Grad II, %			17	15
Grad III, %			10	13
TIMI nach PTCA	nr	nr		
Grad 0/I, %			2	4
Grad II, %			15	17
Grad III, %			83	79
Ergebnisse		ns=p>0,05		
Vollständigkeit Follow-up, %	100	99,7	100	100
30 Tage				
Tod (a.U.), %	3,0	3,0 ns	5,9	5,5 ns
Tod oder nichttödlicher MI	k. A.	k. A.	6,5	7,1 ns
nichttödlicher MI, %	3,0	1,0 ns	k. A.	k. A.
TLR, %	1,0	2,7 ns	k. A.	k. A.
TVR (inclusive TLR), %	1,0	2,7 ns	1,1	4,1 ns
MACE, %	6,1	6,6 ns	7,5	10,4 ns
Stentthrombose, %	0,6	1,7 ns	0	1,6 ns
300 Tage	nr	nr		
Tod (a.U.), %			8,3	8,2 ns

Tod oder nichttödlicher MI		8,8	10,4 ns
Quelle	Lemos et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41:2093-9	Lemos et al. 2004, J Am Coll Cardiol, 43:704-8 (Lemos et al. 2004b)	
TVR, %		1,1	8,2 p<0,01
MACE		9,4	17,0 p<0,02
weitere Ergebnisse	4 signifikante Prädiktoren für MACE nach 30 Tagen: Mehrgefäßerkrankung (OR=4,4 95%-KI: 1,8-10,8; p<0,01), kardio-gener Schock (OR=3,9 95%-KI:1,2-12,8; p=0,02, AMI bei Prä-sentation (OR=3,3 95%-KI: 1,4-7,6 p<0,01) erhöhten das Risiko, PTCA an der RCA (OR=0,4 95%-KI: 0,2-0,9 p=0,04) verminderte das Risiko. Verwendung von DES hatte keinen Einfluss auf die MACE-Rate im Modell.	6 signifikante Prädiktoren für MACE nach 300 Tagen: Reduktion des Risikos: DES-Verwendung (HR=0,53 95%-CI 0,29-0,95), TIMI-Grad II HR=0,29 95%-KI:0,11-0,76 oder III HR=0,17 95%-KI:0,07-0,40 gegenüber O/I, aktueller Raucher HR=0,57 95%-KI:0,31-1,02 p=0,06, Erhöhung des Risikos: Kardiogener Schock HR=3,31 95%-KI:1,72-6,34 p<0,01, Zielläsion LMC HR=6,05 95%-KI:1,60-22,87 p<0,01, Zielläsion LAD HR=2,02 95%-KI:1,10-3,71 p=0,02.	
Diskussion	Unterschiede bei Patientencharakteristika erhöhen das Risiko zwischen den Gruppen nicht einheitlich in eine Richtung. Nichtverfügbarkeit CK-MB Enzymtests bei 54% der DES und 58% der BMS-Patienten führt vermutlich nicht zu einer Unterschätzung der MACE-Rate, weil nur Niedrigrisikopatienten in Bezug auf MI keine Messung aufweisen. Bei nichtgetesteten Patienten traten keine Todes- oder Reinterventionsfälle innerhalb von 30 T auf, bei getesteten betrug der Anteil 7,1 bzw. 4,7%.	Hauptergebnis ist, dass Sirolimus-Stents die Inzidenz von MACE nach 10 Monaten bei Patienten mit STEMI gegenüber BMS um 48% reduzierten und dass nach 39 Tagen keine Unterschiede in der Sicherheit zwischen DES und BMS bestanden. Die Inzidenz an Todesfällen bzw. Todesfällen und Reinfarkten war höher als in RCT bei MI-Patienten mit BMS. Dies spiegelt vermutlich die nicht restriktiven Einschlusskriterien wieder. Differenzen bei antithrombotischer Therapie zwischen BMS und DES-Gruppe zeigte im multivariaten Modell keinen Einfluss auf MACE.	
Schlussfolgerung der Autoren	Implantation von Sirolimus-Stents bei Patienten mit ACS ist bezüglich kurzfristiger Ergebnisparameter genauso sicher wie BMS. Weitere Bewertung in RCT erforderlich.	Implantation von Sirolimus-Stents bei unselektierten STEMI-Patienten war mit ähnlichen prozeduralen und 30-T Ergebnissen verbunden wie bei BMS-Patienten, konnten das Risiko an Reinterventionen und MACE nach 10 Monaten aber deutlich senken. Weitere Bestätigung durch RCT ist erforderlich.	
Bemerkungen (HTA-Autoren)	Bei 36% aller ACS-Patienten, die für DES-Gruppe vorgesehen waren, konnte der DES überwiegend (73%) wegen Nichtverfügbarkeit der richtigen Stentgröße (Durchmesser und Länge) nicht eingesetzt werden. Bei BMS-Gruppe nur 6% nicht eingesetzte Stents. Gefahr eines potenziellen bias beim Durchmesser, da dieser bei baseline-Merkmalen nicht angegeben wurde und auch im logistischen Regressionsmodell nicht mitgetestet wurde.	Das Problem multiplen Testens beim Regressionsmodell wurde nicht explizit angesprochen, aber indirekt durch das Statement, dass weitere Konfirmation durch RCT erforderlich sei, berücksichtigt	

Eingeschlossene Studien zur Behandlung von Instent-Restenose

Quelle	Tanabe et al. 2003, Circulation, 107, 559-564			
Fragestellung	Bewertung der Machbarkeit und Sicherheit der Behandlung mit Paclitaxel-freisetzenden Stents (Taxus) bei Patienten mit Instent-Restenosen			
Studiendesign	prospektives 2-Center-Register ohne Vergleichskohorte			
Intervention	1 oder mehrere TAXUS NIRx-Stents 1,0 µg/mm ² SR, Länge 15 mm Durchmesser 3,0 oder 3,5 mm, Postdilatation erlaubt			
Kotherapie	periproz.: Heparin, 300mg Einmaldosis, Post-PCI: Aspirin lebenslang, und 75 mg/d Clopidogrel 6 M			
Ergebnisparameter	MACE bei Follow-up- 6 und 12 M nach Intervention, QCA und IVUS beim 6 M-Follow-up			
Definition MACE	Tod (a. U.), MI, Zielgefäß-Re-PCI oder CABG, MI: QWMI=Entwicklung neuer pathologischer Q-Wellen in 2 oder mehr Elektroden und über Normalwert erhöhten CK-MB, NQWMI= CK 2-fach über oberem Normwert mit CK-MB über dem Normwert			
Stichprobengröße	28 Patienten, 28 Läsionen			
Rekrutierungszeitraum	05/2001-08/2001			
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung, Klinik in Deutschland			
Follow-up-Zeitraum	Angiografischer Follow-up nach 6 Monaten klinischer Follow-up 12 Monate			
Einschlusskriterien	ISR in nativer Koronararterie mit objektivem Ischämienachweis. Läsionslänge ≤30 mm, 50-99% Durchmesserstenose, Gefäßdurchmesser 3,0-3,5 mm.			
Ausschlusskriterien	akuter MI, LVEF<30%, Schlaganfall innerhalb der letzten 6 M, Nierendysfunktion (Serumkreatinin>1,7 µg/100ml) Kontraindikation gegen Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin			
Ergebnisse				
Patientencharakteristika	bezogen auf 28 Patienten			
männlich, n (%)	19 (67,9)			
Alter, Jahre Mw±SD	63,2±10,5			
Diabetes, n (%)	4 (14,3) Status bei 1 Patient unbekannt			
Bluthochdruck, n (%)	18 (64,3)			
Hyperlipidämie, n (%)	20 (71,4)			
aktuelles Rauchen, n (%)	2 (7,1)			
früherer MI, n (%)	16 (57,1)			
frühere CABG, n (%)	5 (17,9)			
Koronarerkrankung				
1-Gefäßerkrankung, n (%)	21 (75)			
Mehrfäßerkrankung, n (%)	7 (25)			
Charakteristika der Läsionen	bezogen auf 28 Läsionen			
Behandelte Gefäße				
LM, n (%)	1 (3,6)			
LAD, n (%)	10 (35,7)			
LCX, n (%)	6 (21,4)			
RCA, n (%)	11 (39,3)			
ISR-Typ Mehran				
IA Lücken, n (%)	0			
IB Ränder, n (%)	3 (10,7)			
IC fokal im Stent, n (%)	6 (21,4)			
ID multifokal, n (%)	1 (3,6)			
II diffus im Stent, n (%)	13 (46,4)			
III proliferativ, n (%)	4 (14,3)			
IV Totalverschluss, n (%)	1 (3,6)			
Läsionslänge ±SD, mm	13,61±6,36			
1 Stent pro Läsion	15 (53,6)			
2 Stents pro Läsion	13 (46,4)			
Angiografische Parameter	proximal, alle	instent, alle	distal, alle	Instent Subgruppe**
präprozedural				
RVD mm±SD	na	2,75±1,20	na	2,84±1,25
MLD mm±SD	na	0,87±0,38	na	0,90±0,39
DS %	na	67,3±11,3	na	67,1±11,8
postprozedural				
RVD mm±SD	3,08±0,40	2,91±0,43	2,81±0,43	2,91±0,45
MLD mm±SD	2,67±0,54	2,40±0,44	2,27±0,47	2,41±0,46
DS %	13,9±9,4	17,4±7,6	19,3±11,0	16,9±7,6

	<p>** Subgruppe: ohne Patienten mit Restenose in BMS oder in Lücke zwischen Paclitaxel-Stents (n=3) na= nicht anwendbar</p> <p>25/28 (89,3) alle Patienten 22/25 (88,0) Subgruppe</p> <p>*=p<0,05 vs. postprozedural</p>			
Vollständigkeit Follow-up Angiografie, (%)				
Follow-up 6 Monate	proximal, alle	instent, alle	distal, alle	Instent Subgruppe**
RVD mm±SD	2,86±0,43*	2,67±0,42*	2,54±0,43*	2,64±0,45
MLD mm±SD	2,45±0,54*	1,84±0,63*	2,17±0,49	1,93±0,61
DS %	14,3±10,5	30,8±20,5*	14,8±9,5	26,9±18,6*
LL mm±SD	0,20±0,40	0,54±0,51	0,11±0,33	0,47±0,48
klinischer Follow-up 1 Jahr				
Vollständigkeit Follow-up, (%)	28/28 (100)			
Tod	0			
QWMI	0			
NQWMI	1 (3,6)			
CABG	1 (3,6)			
TVR	6 (21,4)			
MACE (Tod, MI, TVR, CABG)	8 (28,6)			
Weitere Ergebnisse	Bei Subgruppenanalyse von Patienten mit 1 Stent bzw. 2 Stents, hatte 2-Stent-Gruppe ein signifikant kleineren MLD und höhere DS im angiografischen Follow-up. BBR für Gesamtgruppe von 16 %			
Diskussion	TAXUS-Stent für Behandlung von ISR war sicher. Kein Auftreten von subakuten Stentthrombosen. Im Vergleich zur Literatur mit BMS (0,9-1,4 mm) ist LL (0,54 mm) geringer. TLR-Rate von 21,4% eher eine Überschätzung, da TLR durch IVUS und Angiografie getriggert wurden. Ein Teil der Patienten mit TLR hatten DS<50%. Limitationen: kleine Stichprobe, fehlende Kontrollgruppe und Randomisierung. Besserer IVUS-Follow-up wünschenswert.			
Schlussfolgerung der Autoren	Paclitaxel-freisetzende Stents sind sicher und potenziell wirksam bei der Behandlung der ISR. IVUS-Führung beim Stenting mit kompletter Abdeckung der Läsion könnte Reinterventionen verringern.			
Bemerkungen (HTA-Autoren)	Limitationen siehe Autoren, Es wurde nicht explizit angegeben, ob es sich um alle konsekutiven Patienten gehandelt hat. Die BRR wurde nicht unter den Ergebnissen aufgeführt, sondern in der Diskussion.			

Quelle	Hoffmann et al. 2004, Am J Cardiol, 93, 760-762 Radke et al. 2004, European Heart Journal, 25, 1-6
Fragestellung	Bewertung der Effektivität der Behandlung mit Nonpolymer-Paclitaxel-freisetzenden Stents (Achieve) bei Patienten mit Instent-Restenosen
Studiendesign	prospektive Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe (Substudie des DE-LIVER II-Registers) bei Hoffmann et al. mit Kontrollgruppe aus gematchten Patienten aus Brachytherapieregister (Radke et al.)
Intervention	Achieve-Stent 3,0 µg/mm ² Paclitaxel ohne Polymer, Länge 8, 13, 15, 18, 23 und 28 mm Durchmesser 2,75; 3,0; 3,5 oder 4,0 mm, Direktes Stenting empfohlen, bei Prädilatation implantierter Stent > Ballon empfohlen
Kotherapie	periproz.: Aspirin 100mg/d, Einmaldosis Clopidogrel 300mg Post-PCI: Aspirin lebenslang, 75 mg/d Clopidogrel 3 M
Ergebnisparameter	MACE bei Follow-up 30 Tage, 9 M und 12 M nach Intervention, bei Follow-up Angiografie nach 6 Monaten, BRR, LL, IVUS
Definition MACE	Tod (a. U.), MI, TVR (Hoffmann), TLR (Radke) MI: keine Definition
Stichprobengröße	24 Patienten, 27 Läsionen
Rekrutierungszeitraum	k. A.
Ort	Universitätsklinik Aachen
Follow-up-Zeitraum	Angiografischer Follow-up nach 6 Monaten, klinischer Follow-up 9 Monate
Einschlusskriterien	Symptomatische Patienten mit ISR in nativer Koronararterie. Durchmessersstenose > 50%, Läsionslänge mit 2 PES behandelbar, Gefäßdurchmesser 2,5-4,0 mm.
Ausschlusskriterien	MI in letzten 72 h, frühere Brachytherapie, ungeschützter Hauptstamm, exzessive Windungen (tortuosity) des proximalen Gefäßes, starke Kalzifizierung
Ergebnisse	
Patientencharakteristika	bezogen auf 24 Patienten (nach Hoffmann) bei Radke nur 22 Patienten mit Angiografischem Follow-up einbezogen
männlich, n (%)	16 (67,0)
Alter, Jahre Mw±SD	61±10
Diabetes, n (%)	5 (20,8)
Bluthochdruck, n (%)	17 (70,8)
Hyperlipidämie, n (%)	22 (91,7)
aktuelles Rauchen, n (%)	k. A.
früherer MI, n (%)	k. A.
frühere CABG, n (%)	k. A.
Koronarerkrankung	
1-Gefäßerkrankung, n (%)	12 (50)
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	12 (50)
2 ISR	3 (12,5)
Charakteristika der Läsionen	bezogen auf 27 Läsionen
Behandelte Gefäße	
LM, n (%)	0
LAD, n (%)	10 (37,0)
LCX, n (%)	4 (16,7)
RCA, n (%)	13 (54,2)
ISR-Typ Mehran	
IC fokale im Stent, n (%)	6 (22,2)
ID multifokal, n (%)	0
II diffus im Stent, n (%)	13 (48,1)
III proliferativ, n (%)	7 (25,9)
IV Totalverschluss, n (%)	1 (3,7)
Läsionslänge ±SD, mm	14±7
Länge des früheren Stents ±SD, mm	24±13
Länge PES ±SD, mm	18,7
Durchmesser PES ±SD, mm	3,2±0,3
Prädilatation (Läsionen), n/N (%)	21/27 (77,8)
Direktes Stenting (Läsionen), n/N (%)	6/27 (22,2)
2 PES pro Läsion n/N (%)	6/27 (22,2)
Angiografische Parameter	nach Hoffmann bezogen auf alle 27 Läsionen (Radke nur 25 Läsionen, die angiografischen Follow-up hatten)

präprozedural		
RVD mm±SD	2,53±0,53	
	instent	insegment
MLD mm±SD	k. A.	0,90±0,42
DS %	k. A.	65±13
postprozedural		
RVD mm±SD	2,70±0,61	
	instent	insegment
MLD mm±SD	2,53±0,42	2,31±0,64
DS %	k. A.	14±16
Vollständigkeit Follow-up Angiografie, (%)	22/24 (91,6) Patienten	
Follow-up 6 Monate		
RVD mm±SD	2,68±0,59	
	instent	insegment
MLD mm±SD	2,10±0,73	1,84±0,70
DS %	k. A.	32±18
LL mm±SD	0,44±0,54	0,46±0,51
BRR, n(%)	5 (20) bezogen auf 25 Läsionen	
klinischer Follow-up 30 Tage		
Tod, MI oder TLR	0	
klinischer Follow-up 9 M		
Vollständigkeit Follow-up, (%)	24/24 (100)	
Tod	0	
MI	0	
TLR	1 (4,2) angegeben war aber Bezug auf Läsionen (3,7)	
MACE (Tod, MI, TVR, CABG)	1 (4,2)	
Stentthrombosen	0	
klinischer Follow-up 12 M	(Radke) bezogen auf 22 Patienten	
Vollständigkeit Follow-up, (%)	22/24 (91,6)	
Tod	0	
MI	0	
TLR (CABG)	2 (9,1)	
MACE (Tod, MI, TLR)	2 (9,1)	
Weitere Ergebnisse	Zwei der 5 angiografischen ISR lagen außerhalb des Stents. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Brachytherapie (24%) hatte die PES-Gruppe einen geringeren Anteil an TLR p=0,25. Die BRR beim angiografischen Follow-up betrug 16% in der Brachytherapiegruppe und 20% in der PES-Gruppe p=1,0. PES-Implantation resultierte in einem höheren postprozeduralen instent MLD (2,54±0,42 vs 2,29±0,35 p=0,01) und geringerer instent DS (8±12 vs. 18±8 p<0,01) Bei vergleichbarem LL in beiden Gruppen. Dies führte zu einem signifikant höherem instent MLD (2,10±0,71 vs. 1,75±0,36 p=0,03) und einem höheren Nettolumengewinn (1,19±0,69 vs. 0,84±0,49, p=0,04) in der PES-Gruppe.	
Diskussion	(nur Hoffmann et al.) PES bei ISR ist eine sichere Behandlung, LL ist vorteilhaft im Vergleich mit historischen Kontrollen, die Restenoseinzidenz ist niedrig und bei erneuter Restenose ist diese stärker fokal als die initiale ISR. Ein vergleichbarer PES wurde in ASPECT-Studie verwendet. Im Vergleich mit Hochdosisarm der ASPECT-Studie höherer LL in der vorliegenden Studie, was die größere Komplexität der Läsionen widerspiegelt. Jedoch vergleichbare Werte mit TAXUS III Studie (0,54±0,51 mm). Die angiografischen Ergebnisse der vorliegenden Substudie bestätigen die positiven klinischen Follow-up Resultate einer TLR von 11,2% nach 6 Monaten bei allen Patienten mit ISR der DELIVER II-Studie. Insegment-Restenosen außerhalb des Stents weisen auf Schwierigkeiten eines „geographic miss“, besonders bei Prädilataion. Limitationen: Kleine Stichprobengröße, einarmiges nicht verblindete Studiendesign ohne Randomisierung. Außerdem waren ISR-Läsionen, die nicht mit 2 OES abgedeckt werden konnten und Läsionen mit vorangegangener Brachytherapie ausgeschlossen.	
Schlussfolgerung der Autoren	siehe Limitationen	
Bemerkungen (HTA-Autoren)		

Quelle	Sousa et al. 2003, Circulation, 107, 24-27	
Fragestellung	Wirksamkeit und Sicherheit von Sirolimus-freisetzenden Stents bei der Behandlung der ISR, Einfluss der Technologie auf erneute Restenosen	
Studiendesign	prospektives Beobachtungsstudie ohne Vergleichsgruppe	
Intervention	1 oder 2 Cypher-Stent (18 mm Länge, 2,5-3,5 mm Durchmesser) mit SR, Prä- und Postdilatation, IVUS-geführt, Empfehlung der überlappenden Positionierung bei 2 benachbarten Stents	
Kotherapie	Post-PCI: Aspirin lebenslang, 300mg Einmaldosis und 75 mg/d Clopidogrel 2 M	
Ergebnisparameter	angiografisch und IVUS: Instent- und Insegment-BRR, LL, DS bei Follow-up (4 M und 12 M) IVUS, klinisch: MACE	
Definition MACE	keine genaue Definition, Tod, MI, zerebrovaskuläre Ereignisse	
Stichprobengröße	25 Pat	
Rekrutierungszeitraum	03/2001-06/2001 für 15 Patienten in Rotterdam de-novo-Gruppe, für übrige Patienten keine Angaben	
Ort	k. A. vermutlich Sao Paulo und Rotterdam	
Follow-up-Zeitraum	Angiografischer Follow-up und IVUS nach 4 (Sao Paulo) oder 6 (Rotterdam) Monaten, klinischer Follow-up 12 Monate	
Einschlusskriterien	konsekutive Patienten mit ISR	
Ausschlusskriterien	frühere Brachytherapie im Zielgefäß, Läsionslänge >36 mm oder bei Lokalisation in Vena-saphena-Bypassgefäß	
Ergebnisse		
Patientencharakteristika	bezogen auf 25 Patienten	
männlich, %	80	
Alter, Jahre Mw±SD	56±12	
Diabetes, %	24	
Dauer der Entwicklung der ursprünglichen Restenose im BMS, range Monate	3-7	
Charakteristika der Läsionen	bezogen auf 28 Läsionen	
ISR-Typ Mehran		
fokal ≤10 mm, %	32	
diffus im Stent, %	40	
proliferativ, %	28	
Läsionslänge ±SD, mm	13,6±7,65	
1 Stent, %	64	
2 Stents	36	
Angiografische Parameter	RD=Referenzdurchmesser	
präprozedural		
RD mm±SD	2,78±0,3	
MLD mm±SD	1,05±0,3	
DS %	62,2±10,5	
postprozedural		
RD mm±SD	2,8±0,4	
MLD mm±SD	instent	insegment
DS %	2,71±0,3	2,34±0,4
	2,6±9	16,5±8,2
Vollständigkeit Follow-up Angiografie, 4 M und 12 M, (%)	28/28 (100)	
Follow-up 4 Monate		
RD mm±SD	2,84±0,3	
MLD mm±SD	instent	insegment
DS %	2,64±0,4	2,39±0,4
LL mm±SD	7,15±8,57	15,96±9,1
	0,07±0,2	-0,05±0,3
Follow-up 12 Monate		
RD mm±SD	2,8±0,3	
MLD mm±SD	instent	insegment
DS %	2,35±0,6* ¹	2,18±0,6* ²
LL mm±SD	16,7±17,7	22,9±16,9
	0,36±0,46	0,16±0,42
	* ¹ = p<0,01 postproz vs 12 M Follow-up	
	* ² = p=0,01 4 M Follow-up vs 12 M Follow-up	

klinischer Follow-up 1 Jahr	
Vollständigkeit Follow-up, (%)	28/28 (100)
Tod	0
QWMI	0
erneute Revaskularisation	0
zerebrovaskuläres Ereignis	0
Stentthrombose	0
Weitere Ergebnisse	Nur 1 Fall von angiographischer In-stent-Restenose nach 12 Monaten BRR=4%, IVUS-Analyse
Diskussion	Cypher-Stent für Behandlung von ISR war sicher. Kein Auftreten von subakuten Stentthrombosen. Klinischer Follow-up unauffällig für alle Patienten. Im Unterschied zu den Restenoseraten bei ISR in der Literatur (30-80%) keine nennenswerte Intimahyperplasie in der vorliegenden Studie. Bei Brachytherapie (Literaturvergleich) lagen die Werte bei $\geq 6\%$. Limitationen: Fehlen einer Kontrollgruppe, kleine Stichprobe. Randomisierte kontrollierte Studien im Vergleich zu Brachytherapie nötig, um abzuklären, ob der Effekt der Reduktion von LL über mehrere Jahre und ohne Bedarf an ausgedehnter antithrombotischen Therapie aufrecht zu erhalten ist.
Schlussfolgerung der Autoren	
Bemerkungen (HTA-Autoren)	Limitationen siehe Autoren, Es wurden nur wenige Parameter zur Charakterisierung der Patienten angegeben, z. B. fehlen Angaben über frühere MI, Mehrgefäßerkrankung, auch fehlen Angaben über das Setting.

Quelle	Degertekin et al. 2004, European Heart Journal, 25, 32-38 (Degertekin et al. 2004b)		
Fragestellung	Wirksamkeit von Sirolimus-freisetzenden Stents auf neointimales Wachstum und Gefäß-Remodelling bei ISR im Vergleich zu de novo-Läsionen		
Studiendesign	prospektives Beobachtungsstudie mit Vergleichsgruppe, unklar, ob parallel oder zeitversetzt		
Intervention	1 Cypher-Stent (18 mm Länge, 2,5-3,5 mm Durchmesser) mit SR (alle ISR- und 30 de novo-Patienten) oder fast release (FR) bei 15 de novo-Patienten, Prädilataion		
Kotherapie	Post-PCI: Aspirin lebenslang, 300mg Einmaldosis und 75 mg/d Clopidogrel 2 M bei de novo-Läsionen und 2-4 M nach Entscheidung des Arztes bei ISR-Patienten		
Ergebnisparameter	angiografisch und IVUS: Insegment-Restenose $\geq 50\%$ DS bei Follow-up (4 M oder 6 M) IVUS, Veränderungen beim Follow-up bei external elastic membrane (EEM), plaque behind stent (PBS) Lumen, neointimale Hyperplasie (NIH)		
Definition MACE	keine genaue Definition, Tod, MI, zerebrovaskuläre Ereignisse		
Stichprobengröße	45 Pat de novo Läsionen 41 Pat ISR		
Rekrutierungszeitraum	02/2000-05/2000 für 15 Patienten in Rotterdam de-novo-Gruppe, für übrige Patienten keine Angaben		
Ort	de novo Gruppe: 30 Sao Paulo Brasilien, 15 Rotterdam Niederlande, keine Angabe zu ISR-Gruppe		
Follow-up-Zeitraum	Angiografischer Follow-up und IVUS nach 4 (Sao Paulo) oder 6 (Rotterdam) Monaten, klinischer Follow-up 12 Monate		
Einschlusskriterien	de novo-Gruppe: stabile oder instabile AP oder dokumentierte stumme Ischämie mit 1 de novo Läsion in Gefäß 3-3,5 mm Durchmesser durch 1 18 mm-Stent abdeckbar ISR-Gruppe: ISR in nativer Koronararterie und objektivem Ischämienachweis. Gefäßdurchmesser $> 2,5$ mm und $< 3,5$ mm ISR-Gruppe: Vena saphena- Bypassgefäß		
Ausschlusskriterien			
Ergebnisse			
Patientencharakteristika	de novo n=45	ISR n=41	p-Wert
männlich, %	69	80	0,48
Alter, Jahre Mw \pm SD	57,4 \pm 11	57,8 \pm 12	0,87
Diabetes, %	16	27	0,19
Bluthochdruck, %	49	63	0,17
Hyperlipidämie, %	62	71	0,40
aktuelles rauchen, %	58	56	0,87
früherer MI, %	29	56	0,01
instabile Angina, %	40	27	0,19
Behandelte Gefäße			
LAD, %	53	39	0,13
LCX, %	20	22	0,51
RCX, %	27	39	0,25
erfolglose Brachytherapie, %	0	9,8	k. A.
vollständig verschlossenes Gefäß	0	7,3	k. A.
wiederholte PCI	k. A.	26,8	
Läsionslänge \pm SD, mm	17,9 \pm 4,2	17,9 \pm 3,1	k. A.
1 Stent, %	100	61,0	
2 Stents, %	0	39,0	
Angiografische Parameter	de novo n=43	ISR n=40	p-Wert
präprozedural			
RD mm \pm SD	2,94 \pm 0,38	2,74 \pm 0,3	0,015
MLD mm \pm SD	0,96 \pm 0,35	0,87 \pm 0,44	0,35
DS %	67,3 \pm 11,3	67,8 \pm 15,8	0,86
postprozedural (instent)			
MLD mm \pm SD	2,89 \pm 0,35	2,66 \pm 0,33	0,003
DS %	3,27 \pm 7,37	3,66 \pm 9,9	0,83
Vollständigkeit Follow-up Angiografie, 4 oder 6 M (%)	43/45 (95,6)	40/41 (97,6)	
Follow-up 4 oder 6 Monate (instent)	de novo n=43	ISR n=40	p-Wert
MLD mm \pm SD	2,82 \pm 0,38	2,54 \pm 0,58	0,009
DS %	6,04 \pm 6,8	8,8 \pm 17,8	0,34

LL mm±SD	0,07±0,30	0,12±0,41	0,50
IVUS-Ergebnisse	de novo n=43	ISR n=37	p-Wert
postprozedural			
Stentlänge, mm±SD	17,9±1,2	22,0±7,6	0,004
EEM mean area, mm ² ±SD	16,4±4,4	16,5±4,1	0,9
PBS mean area, mm ² ±SD	9,1±3,3	9,3±2,9	0,76
Lumen mean area, mm ² ±SD	7,4±1,6	6,9±1,7	0,19
Stent mean area, mm ² ±SD	7,4±1,6	6,9±1,7	0,17
Minimal Lumen area, mm ² ±SD	6,1±1,6	5,5±1,6	0,41
Vollständigkeit Follow-up IVUS, 4 oder 6 M (%)	43/45 (95,6)	37/41 (90,2)	
Stentlänge, mm±SD	18,2±1,2	22,5±10,3	0,015
EEM mean area, mm ² ±SD	16,7±4,1	16,6±3,9	0,93
PBS mean area, mm ² ±SD	9,1±3,1	9,4±2,6	0,72
Lumen mean area, mm ² ±SD	7,6±1,9	7,1±1,9	0,21
Stent mean area, mm ² ±SD	7,7 ±1,8	7,1±1,9	0,21
Minimal Lumen area, mm ² ±SD	6,1±1,8	5,6±1,7	0,51
NIH mean area, mm ² ±SD	0,03±0,06	0,05±0,12	0,33
% Area obstruction			
Area change			
% Lumen mean area	0,7±8,3	1,9±10	0,58
% EEM area	1,7±7,1	1,3±7,4	0,53
% PBS area	1,2±11,6	3,4±11,4	0,49
klinischer Follow-up 1 Jahr			
Vollständigkeit Follow-up, (%)	de novo 45/45 (100)	ISR 41/41 (100)	p-Wert
Tod	1	2	k. A.
MI	1	1	k. A.
erneute Revaskularisation	2	0	k. A.
zerebrovaskuläres Ereignis	0	0	k. A.
MACE, %	4/45 (8,9)	3/41 (7,3)	k. A.
Weitere Ergebnisse	IVUS bei Ecksegmenten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen ISR- und de novo-Gruppe. Keine Eckeneffekte feststellbar. Subgruppenanalyse mit Diabetikern. Multivariate Regressionsanalyse mit durchschnittliche Lumenfläche bei Follow-up als abhängiger Variablen identifizierte nur postprozedurales durchschnittliche Lumenfläche als unabhängigen Prädiktor. (Koeffizient 0,9, p< 0,001, r ² =0,84) Für NIH und durchschnittliche prozentuale Flächenreduktion konnte kein Prädiktor unter den getesteten Variablen gefunden werden.		
Diskussion	SES bei de novo-Läsionen und ISR gleich wirksam bei Restenoseprävention im Vergleich mit Literaturdaten, in welchen insbesondere bei ISR Restenoseinzidenzen von > 70%. NIH war bei de novo Läsionen und ISR nahezu gleich. Postprozedurale NIH nahezu eliminiert und Zunahme bis zum Follow-up sehr gering, was hohe Korrelation zwischen postprozeduralem und follow-up mean lumen erklären könnte. Obstruktion von annähernd null bei allen eingeschlossenen Fällen könnte auch die Abwesenheit von Prädiktorvariablen erklären. Keine unterschiedliche Beeinflussung der Gefäßstruktur zwischen Stent und Gefäß im Vergleich zu BMS (Literatur). Auch kein Eckeneffekt feststellbar. Subgruppenanalyse Diabetiker / Nichtdiabetiker zeigte keine Unterschiede in Prozent area obstruction. Auch keine spät auftretenden unvollständigen Stentappositionen waren festzustellen und keine signifikante Veränderung der Gefäßgröße. Dies legt nahe, dass der therapeutische Effekt von SES allein durch Hemmung von NIH zustande kommt. Trotz längerer Stentsegmente in der ISR-Gruppe kein signifikanter Unterschied. Limitationen: eingeschränkte Übertragbarkeit, da nur einfache de novo-Läsionen und wenig komplexe ISR mit Gefäßdurchmesser von 2,5-3,5 mm einbezogen waren. Bestätigung der Ergebnisse durch randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen notwendig. Subgruppenergebnisse bei Diabetikern wegen geringer Fallzahlen unsicher. Unterschiedlicher Follow-up-Zeitraum von 4 bzw. 6 M wurde zusammen analysiert. Allerdings keine Unterschiede in NIH über gesamten Follow-up-Zeitraum. Follow-up-Zeitraum ist kurz. Langfristiger Follow-up ist nötig.		
Schlussfolgerung der Autoren	Sirolimus-freisetzende Stents scheinen in de novo- Läsionen und ISR in Bezug auf Hemmung von neointimaler Hyperplasie gleich wirksam zu sein, ohne Eckeneffekte und positives vaskuläres Remodelling zu induzieren.		
Bemerkungen (HTA-Autoren)	Entgegen der Angaben der Autoren sind die Daten der ISR-Gruppe nicht		

in den angegebenen Publikationen beschrieben. Limitationen siehe Autoren. Bei geringen Fallzahlen ist Argumentation mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden als Beweis für fehlenden unterschiedlichen Effekt problematisch, wenn die jeweiligen Effektschätzer nicht auch zahlenmäßig annähernd gleich sind. Angaben zu den Regressionsmodellen zu ungenau. Wurde für jede Follow-up-Variable ein Modell erstellt? Problem des multiplen Testens.

weitere Quellen

Sousa et al. 2001, Circulation, 104, 2007-2011; Rensing et al. Eur Heart J 2001, 22,2125-2130; Degertekin et al. 2002, Circulation, 106, 1610-1613

EEM= extern elastic membrane PBS= plaque burden in stent NIH= neointimal hyperplasia

Quelle	Degertekin et al. 2003, J Am Coll Cardiol, 41, 184-189	
Fragestellung	Bewertung der Wirksamkeit von Sirolimus-freisetzenden Stents bei der Prävention neointimaler Bildungen bei Patienten mit schweren In-stent-Restenosen	
Studiendesign	prospektive Beobachtungsstudie ohne Vergleichskohorte	
Intervention	1 Cypher-Stent 1,4 µg/mm ² SR, Länge 18 mm Durchmesser 2,5-3,5 mm, alle ISR prädilatiert, Postdilatation wenn erforderlich	
Kotherapie	Post-PCI: Aspirin 325mg/d lebenslang, 300mg Einmaldosis und 75 mg/d Clopidogrel 2-4 M nach Einschätzung des Arztes	
Ergebnisparameter	BRR, DS, LL beim Follow-up, QCA- und IVUS-Parameter, MACE	
Definition MACE	keine Definition	
Stichprobengröße	16 Patienten	
Rekrutierungszeitraum	03/2001-06/2001	
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung,	
Follow-up-Zeitraum	Angiografischer und IVUS-Follow-up nach 4 Monaten klinischer Follow-up 9 Monate	
Einschlusskriterien	konsekutive Patienten mit wiederholten ISR in nativer Koronararterie mit objektivem Ischämienachweis. Gefäßdurchmesser >2,5 und <3,5 mm.	
Ausschlusskriterien		
Ergebnisse		
Patientencharakteristika	bezogen auf 16 Patienten	
männlich, n (%)	12 (75)	
Alter, Jahre Mw±SD	56,9±13,9	
Diabetes, n (%)	4 (25)	
Bluthochdruck, n (%)	9 (56,2)	
Hyperlipidämie, n (%)	8 (43,7)	
aktuelles Rauchen, n (%)	k. A.	
früherer MI, n (%)	9 (56,2)	
frühere CABG, n (%)	1 (6,23)	
frühere Brachytherapie, n (%)	4 (25)	
frühere Herztransplantation, n (%)	1 (6,3)	
Koronarerkrankung		
1-Gefäßerkrankung, n (%)	5 (31,3)	
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	11 (68,7)	
instabile AP	5 (31,3)	
Charakteristika der Läsionen		
Behandelte Gefäße		
LAD, n (%)	6 (37,5)	
LCX, n (%)	4 (25)	
RCA, n (%)	6 (37,5)	
ISR-Typ Mehran		
IC fokale im Stent, n (%)	3 (18,7)	
II diffus im Stent, n (%)	5 (31,2)	
III proliferativ, n (%)	5 (31,2)	
IV Totalverschluss, n (%)	3 (18,7)	
Läsionslänge ±SD, mm	18,4±13,1	
Läsionslänge > 10 mm	13 (81,2)	
Anzahl früherer PCI pro Läsion	1,68±0,87	
Stentlänge des früheren Stents, mm±SD	20,1±6,1	
Anzahl SES pro Läsion	1,62±1,02	
Implantierte SES-Länge±SD, mm	28,5±18,0	
Implantierte SES, Durchmesser±SD, mm	3,01±0,38	
Angiografische Parameter (15 Patienten)		
präprozedural		
RVD mm±SD	2,68±0,33	
MLD mm±SD	0,59±0,50	
DS %	77,2±18,9	
Läsionslänge mm±SD	18,4±13,1	
postprozedural		
RVD mm±SD	2,74±0,38	
instent	insegment	

MLD mm±SD	2,58±0,37	2,23±0,41
DS %	5,44±11,3	18,4±10,0
Vollständigkeit Follow-up Angiografie,(%)	15/16 (93,8)	
Follow-up 4 Monate		
RVD mm±SD	2,73±0,40	
	instent	insegment
MLD mm±SD	2,36±0,80	1,97±0,82
DS %	11,6±27,3	26,9±27,0
LL mm±SD	0,21±0,62	0,26±0,67
BRR, n (%)	1 (6,7)	2 (13,3)
Vollständigkeit Follow-up IVUS (%)	11/16 (69,8)	
postprozedural	Mittelwert±SD	95%-CI
Stentlänge, mm	20,5±5,9	16,5-24,4
Stentvolumen, mm ³	159,7±57,3	121,2-198,2
Lumenvolumen, mm ³	159,7±57,3	121,2-198,2
Follow-up 4 Monate		
Stentlänge, mm	20,3±6,3	16,1-24,5
Stentvolumen, mm ³	158,6±69,3	112,1-205,2
Lumenvolumen, mm ³	157,1±69,9	110,1-204,1
NIH, mm ³	1,5±3,3	-0,71-3,73
Volumenobstruktion, %	1,1±2,6	-0,61-2,85
klinischer Follow-up 9 Monate		
Vollständigkeit Follow-up, (%)	16/16 (100)	
Tod	3 (18,8)	
QWMI	1 (6,3)	
NQWMI	0	
CABG	0	
TVR	0	
MACE (Tod, MI, TVR, CABG)	4 (25)	
Weitere Ergebnisse	NIH in Lücke zwischen zwei SES aufgetreten, ebenso angiografische Restenose im proximalen Gefäß außerhalb der Stents bei zweitem Patienten	
Diskussion	Im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien (Brachytherapie, BMS, Atherektomie) sind LL und BR sehr niedrig, Wichtige klinische Ergebnisse sind Restenose in Lücken zwischen SES und am proximalen Ende bei dilatierter, nicht durch SES abgedeckter Stelle. Die Hälfte der Patienten mit vorangegangener Brachytherapie entwickelte klinische Ereignisse. Plötzlicher Todesfall bzw. Gefäßverschluss bei Patienten mit mehreren SES könnte mit Absetzen des Clopidogrel zusammenhängen. Patienten mit mehreren SES, speziell nach Brachytherapie, totalem Gefäßverschluss oder schlecht positionierten Stents sollten länger Clopidogrel erhalten. Limitationen. Kleine Beobachtungsstudie mit Restriktion des Gefäßdurchmessers auf 2,5-3,5 mm, kurze Follow-up-Zeit. Bestätigung in randomisierten Multizenterstudien notwendig.	
Schlussfolgerung der Autoren	Sirolimus-freisetzende Stents sind eine wirksame Behandlung für Patienten mit komplexer ISR, auch bei hohem Risiko für Komplikationen. Bei zunehmender Verwendung von DES bei komplexeren und weiteren Indikationen Ausdehnung auf Population mit höherem Risiko. In diesem Setting sind Stenting des Gesamtgebiets, das vom Ballon verletzt wurde, gute Überlappung der Stents und gute Entfaltung des Stents mit geringer Residualstenose und eine angemessene antithrombotische Therapie Schlüsselemente einer erfolgreichen Behandlung. Bei Verwendung von mehr als einem Stents bei langen Läsionen könnte IVUS-Führung ratsam sein, um eine vollständige Bedeckung des früher implantierten BMS zu erreichen und die Überlappung der Stents zu gewährleisten.	
Bemerkungen (HTA-Autoren)	siehe Limitationen Autoren	
Referenz- Publikationen	die gleichen Patienten wie in Sousa et al 2001, Circulation 104, 2007-11 und demnach auch bei Degertekin et al. 2004, Eur Heart J 25, 31-38	

Quelle	Saia et al. 2003, Am J Cardiol, 92, 200-203
Fragestellung	Beschreibung von ersten Patientenserien die mit Sirolimus-freisetzenden Stents bei instent-Restenose nach Brachytherapie behandelt wurden.
Studiendesign	prospektive Beobachtungsstudie ohne Vergleichskohorte
Intervention	Cypher-Stent 1,4 µg/mm ² SR, (Längen 8, 18, 33 mm Durchmesser 2,25-3,0 mm, Stenting mit Standardtechniken nach ärztlicher Entscheidung
Kotherapie	Post-PCI: Aspirin 75mg/d lebenslang, 300mg Einmaldosis und 75 mg/d Clopidogrel mindestens 2 M
Ergebnisparameter	keine Definition von primären und sekundären Ergebnisparametern, klinischer Follow-up
Definition MACE	keine Definition
Stichprobengröße	12 Patienten
Rekrutierungszeitraum	2 Kohorten: 03/2001-06/2001 und 04/2002-08/2002
Ort	Niederlande, Krankenhaus der Tertiärversorgung,
Follow-up-Zeitraum	Angiografischer Follow-up nach 4-7 Monaten, klinischer Follow-up durchschnittlich 8,5 Monate
Einschlusskriterien	nicht explizit genannt: wiederholte ISR nach Brachytherapie
Ausschlusskriterien	Nichtverfügbarkeit adäquater Stentgrößen, Rekrutierung für anderes Revaskularisierungsprogramm
Ergebnisse	
Patientencharakteristika	bezogen auf 12 Patienten
männlich, n (%)	9 (75)
Alter, Jahre Mw±SD	62±11
Diabetes, n (%)	3 (25)
Bluthochdruck, n (%)	6 (50,0)
Hyperlipidämie, n (%)	11 (91,7)
aktuelles Rauchen, n (%)	4 (33,3)
Familiengeschichte KHK, n (%)	4 (33,3)
früherer MI, n (%)	9 (75,0)
frühere CABG, n (%)	4 (33,0)
Koronarerkrankung	
1-Gefäßerkrankung, n (%)	2 (16,7)
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	11 (83,3)
stabile AP	7 (58,3)
instabile AP	4 (33,3)
akuter MI	1 (8,3)
Zeit seit der letzten TLR, Range	111-1678 (719)
Tage (Median)	
Zeit seit Brachytherapie, Range	111-1968 (792)
Tage (Median)	
ISR-Episoden	
>1	9 (75,0)
>2	5 (41,7)
Charakteristika der Läsionen	
Behandelte Gefäße	
LM, n (%)	1 (8,3)
LAD, n (%)	2 (16,7)
LCX, n (%)	5 (41,7)
RCA, n (%)	4 (33,3)
ISR-Typ Mehran	
IB	2 (16,7)
IC fokale im Stent, n (%)	1 (8,3)
II diffus im Stent, n (%)	2 (16,7)
III proliferativ, n (%)	2 (16,7)
IV Totalverschluss, n (%)	5 (41,7)
Stentlänge ±SD, mm	33,9±30,1
Stentdurchmesser±SD, mm	2,88±0,33
Mehrgefäß-Prozedur, n (%)	3 (25)
Angiografische Parameter (12 Patienten)	unklar, ob instent oder insegment
präprozedural	
RVD mm±SD	2,83±0,48
MLD mm±SD	0,67±0,76

DS %	77±25
Läsionslänge mm±SD	18,4±13,1
postprozedural	
RVD mm±SD	2,76±0,38
MLD mm±SD	2,38±0,45
DS %	13±11
Vollständigkeit Follow-up Angiografie, (%)	10/12 (83,3)
Follow-up 4-7 Monate	
LL mm±SD	0,68±1,20
BRR, n (%)	4 (40)
klinischer Follow-up 8,5 Monate	
Vollständigkeit Follow-up, (%)	12/12 (100)
Tod	1 (8,3)
QWMI	0
NQWMI	0
CABG	0
TVR (non TLR)	2 (16,7)
TLR	3 (0,25)
MACE (Tod, MI, TVR, CABG)	6 (50,0)
Weitere Ergebnisse	Keine subakute Stentthrombose
Diskussion	Antiproliferativer Effekt von Sirolimus bei ISR nach Brachytherapie scheint stark reduziert zu sein (BRR=40%), bei 2 Fällen könnte technisches Versagen ursächlich sein, 3. Fall zeigte im Gegensatz zur diffusen Ausgangsstenose nur sehr fokales intimales Wachstum. Limitationen: Keine Kontrollgruppe, sehr heterogene Population. Zeit zur letzten TVR unterschiedlich, Stichprobe sehr klein
Schlussfolgerung der Autoren	Behandlung mit SES war sicher und vermutlich klinisch wirksam, jedoch war eine verminderte Effektivität gegenüber de novo- Läsionen zu beobachten.
Bemerkungen (HTA-Autoren)	siehe Limitationen, keine Angaben, wie viele Patienten wegen der Ausschlusskriterien (Nichtverfügbarkeit adäquater Stents) ausgeschlossen wurden.
Referenz- Publikationen	die gleichen Patienten wie in Sousa et al 2001, Circulation 104, 2007-11 und demnach auch bei Degertekin et al. 2004, Eur Heart J 25, 31-38 ?

Eingeschlossene Publikationen zu Bifurkationsläsionen

Quelle	Colombo et al. 2004, Circulation, 109, 1244-49		
Fragestellung	Vergleich zweier Stentingstrategien bei Bifurkationsläsionen und der Verwendung von Sirolimus-freisetzenden Stents hinsichtlich der binären Restenoserate nach 6 Monaten		
Studiendesign	Multizenter (5) prospektive Beobachtungsstudie ohne Vergleichskohorte bezüglich BMS		
Intervention	Cypher-Stents, entweder Stenting von Haupt- und Seitenast oder Stenting des Hauptastes- und PTCA beim Seitenast, T-Stenting-Technik mit Ausnahme von 3 Fällen		
Kotherapie	Post-PCI: Aspirin 75mg/d lebenslang, 300mg Einmaldosis und 75 mg/d Clopidogrel oder Ticlopidin 250mg BID 3 M, Anwendung von GP IIB/IIIA nach Entscheidung des Arztes		
Ergebnisparameter	BRR von Haupt- und Seitenast		
Definition MACE	TVF: Herztod oder QWMI oder NQWMI oder TVR, TVR=erneute Revaskularisierung induziert durch Symptome oder Labortests und einer Stenose $\geq 50\%$ bei Follow-up-Angiografie. Definition Thrombose: angiografischer Nachweis von Stentverschluss oder Intrastentthrombus, unaufgeklärter plötzlicher Tod oder MI innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation und ohne Dokumentation eines offenen Stents.		
Stichprobengröße	85 Patienten, 86 Läsionen		
Rekrutierungszeitraum	06/2001-04/2002		
Ort	5 Kliniken in Italien, Frankreich, Deutschland und USA		
Follow-up-Zeitraum	Angiografischer Follow-up nach 4-6 Monaten, klinischer Follow-up 30 Tage und 6 Monate		
Einschlusskriterien	Patienten ≥ 18 Jahre mit stabiler oder instabiler AP (Braunwald B und C, I-II) oder stiller Ischämie. Vorhandensein einer wirklichen de novo Bifurkationsläsion mit $> 50\%$ Stenose im Hauptast und im Ostium des Seitenastes, mindestens TIMI 1 in beiden Ästen und Gefäßdurchmesser 2,5-3,5 mm und maximaler Länge von 24 mm nach visueller Abschätzung.		
Ausschlusskriterien	MI 24 h vor der Behandlung, ungeschützte Hauptstammstenose, angiografischer sichtbarer Thrombus in Zielläsion, LVEF $\leq 35\%$, Serumkreatinin $\geq 3,0$ mg/dL oder vermutete Intoleranz gegenüber den in der Studie verwendeten Medikamenten		
Ergebnisse	bezogen auf 86 Läsionen		
Patientencharakteristika	Stent/Stent (n=63)	Stent/PTCA (n=23)	p-Wert
männlich, n (%)	48 (76,2)	21 (91,3)	0,14
Alter, Jahre Mw \pm SD	63 \pm 10	62 \pm 9	0,71
Diabetes, n (%)	13 (20,6)	6 (26,1)	0,57
Koronarerkrankung			
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	35 (55,6)	9 (39,1)	0,23
instabile AP	11 (17,5)	4 (17,4)	0,99
LVEF	59 \pm 10	59 \pm 9	0,76
Charakteristika der Läsionen			
Behandelte Gefäße	n=86		
LAD/ diagonal, n (%)	61 (70,9)		
LAD/ Septalast, n (%)	1 (1,2)		
LCX/ obtuse marginal, n (%)	15 (17,4)		
distal RCA/ posterior descending RCA, n (%)	5 (5,8)		
Diagonalast/ kleiner Seitenast	2 (2,3)		
RCA/rechte ventrikuläre Äste	2 (2,3)		
Prozedurale Charakteristika	Stent/Stent (n=63)	Stent/PTCA (n=22)	p-Wert
Hauptast			
Ballongröße, mm \pm SD	3,1 \pm 0,3	3,2 \pm 0,3	0,75
Ballon / Arteriequotient	1,2 \pm 0,18	1,26 \pm 0,20	0,22
max. Druck, atm \pm SD	14,7 \pm 2,9	14,6 \pm 2,6	0,91
Seitenast			
Ballongröße, mm \pm SD	2,7 \pm 0,3	2,6 \pm 0,4	0,49
Ballon / Arteriequotient	1,34 \pm 0,22	1,27 \pm 0,19	0,27
max. Druck, atm \pm SD	13,3 \pm 3,6	9,1 \pm 2,7	$<0,001$
Kissing ballon, n (%)	57 (90,5)	18 (81,8)	0,28
GP IIB/IIIA, n (%)	27 (42,9)	8 (36,4)	0,63
Angiografische Parameter			

Hauptast				
präprozedural	Stent/Stent (n=63)	Stent/PTCA (n=22)	p-Wert	
RVD mm±SD	2,6±0,4	2,6±0,5	alle Vergleiche p>0,05	
MLD mm±SD	0,99±0,35	0,92±0,31		
DS %	61,7±12,5	64,7±11,2		
Läsionslänge mm±SD	10,8±4,8	12,2±5,6		
postprozedural	Stent/Stent (n=63)	Stent/PTCA (n=22)		
RVD mm±SD	3,0±0,4	3,0±0,4		
MLD mm±SD	2,66±0,40	2,65±0,35		
DS %	11,5±7,7	11,7±7,7		
Vollständigkeit Follow-up Angiogra- fie 4-6 Monate,(%)	Stent/Stent 53/63 (84,1)	Stent/PTCA 21/23 (91,3)	p-Wert	
RVD mm±SD	2,8±0,4	2,9±0,3	alle Vergleiche p>0,05	
MLD mm±SD	2,35±0,46	2,51±0,35		
DS %	17,3±10,5	13,1±7,8		
Läsionslänge mm±SD	5,6±2,1	6,0±3,0		
Instent LL mm±SD	0,28±0,47	0,14±0,25		
Seitenast				
präprozedural	Stent/Stent (n=65)	Stent/PTCA (n=22)	p-Wert ns=p<0.05	
RVD mm±SD	2,1±0,3	2,6±0,3	ns	
MLD mm±SD	0,88±0,39	1,14±0,52	0,02	
DS %	56,8±17,5	46,2±22,3	0,02	
Läsionslänge mm±SD	5,5±4,1	5,1±4,4	ns	
postprozedural	Stent/Stent (n=65)	Stent/PTCA (n=22)		
RVD mm±SD	2,5±0,3	2,2±0,4	0,01	
MLD mm±SD	2,11±0,44	1,69±0,63	0,001	
DS %	14,4±13,8	23,5±27,2	0,05	
Vollständigkeit Follow-up Angiogra- fie 4-6 Monate,(%)	Stent/Stent 55/65 (84,6)	Stent/PTCA 21/23 (91,3)	p-Wert	
RVD mm±SD	2,2±0,4	2,9±0,3	ns	
MLD mm±SD	1,59±0,61	2,51±0,35	ns	
DS %	29,4±24,2	13,1±7,8	ns	
Läsionslänge mm±SD	2,9±1,2	3,1±1,1	ns	
Instent LL mm±SD	0,50±0,61	0,37±0,48	ns	
Insegment BRR pro Läsion	17/66 (25,7%)			
klinischer Follow-up 6 Monate	In-Hospital	6 Monate		
Vollständigkeit Follow-up, (%)	Stent/Stent 63/63 (100)	Stent/PTCA 22/22 (100)	Stent/Stent 63/63 (100)	Stent/PTCA 22/22 (100)
Tod, n (%)	0	0	1 (1,6)	0
QWMI, n (%)	0	1 (4,5)	1 (1,6)	1 (4,5)
NQWMI, n (%)	6 (9,5)	1 (4,5)	6 (9,5)	1 (4,5)
Hauptast-Restenose, n (%)	-	-	3/53 (5,7)	1/21 (4,8)
Seitenast-Restenose, n (%)	-	-	12/55 (21,8)	3/21 (14,2)
CABG, n (%)	0	0	1 (1,6)	0
Re-PTCA,TLR	1 (1,6)	0	6 (9,5)	1 (4,5)
Re-PTCA,TVR	0	1 (4,3)	7 (11,1)	2 (9,0)
TVF (Tod, MI, TVR)	6 (9,5)	2 (9,1)	12 (19,0)	3 (13,6)
TVF Gesamtgruppe	8/85 (9,4)		15/85 (17,6)	
Stentthrombose, n (%)	2/85 (2,4)		3/85 (3,5)	
p>0,05 für alle Vergleiche				
Weitere Ergebnisse	Gesamte Insegment-Restenose-Inzidenz pro Läsion (Haupt- oder Seitenast oder beide war 17 von 66 (25,7%) Fällen mit angiografischem Erfolg und Follow-up.14 Fälle von fokaler Restenose traten im Ostium des Seitenastes auf, 4 Fälle im Hauptast (6,1%), davon nur 1 Instent-Restenose. 4 Fälle von Ostiumrestenose im Seitenast wurden mit IVUS untersucht, bei 3 davon wurde unvollständige Abdeckung des Ostiums durch die Stentstreben festgestellt. Stentthrombosen der Gesamtgruppe 3/85 (3,5%) innerhalb der ersten 32 Tage, plus 1 Fall mit plötzlichem Herztod 4,6%.			
Diskussion	Wichtigste Ergebnisse sind niedrige Restenoseinzidenz im Hauptast und relativ hohe Restenoseinzidenz der Seitenäste und hohe Thromboserate. Im Vergleich zu Literaturdaten mit BMS bei Bifurkationen niedrigere Event und Restenoseinzidenzen (26,8 -61,6%). Haupt- und Seitenäste in der vorliegenden Studie unterscheiden sich im Gefäßdurchmesser. Seitenäste sind mit 2,1 gegenüber 2,6 mm durchschnittlich deutlich kleiner. Niedrige Rate an TLR 7 von 17 Fällen mit Restenose spiegeln die häufig fehlende klinische Relevanz von Restenosen in kleinen Seitenästen wider. Wegen			

	der hohen Cross-over-Raten kann über die Auswirkung der besten Stentingtechnik keine Aussage gemacht werden. Hohe Thromboserate von Wichtigkeit. Bei allen drei Patienten kein vorzeitiges Absetzen der Aspirin und Clopidogrel-Medikation, bei 2 Fällen suboptimales angiografisches Ergebnis mit Dissektion. Keine Anwendung von GP IIB/IIIA Inhibitoren bei diesen Patienten. Limitationen: Hohe cross-over-Rate, Fehlen eines BMS-Kontrollarms
Schlussfolgerung der Autoren	Behandlung mit SES war machbar und relativ sicher. Gegenüber historischen Kontrollen mit BMS eine Verbesserung. Die Restenose in Seitenästen bleibt ein Problem, zusätzliche Anstrengungen zur Verminderung der Thrombosehäufigkeit sind zu machen. Derzeit kann keine Aussage über die Stentingtechnik bei Bifurkationen mit dem Cypherstent gemacht werden.
Bemerkungen (HTA-Autoren) Referenz- Publikationen	siehe Limitationen, kleine Fallzahlen. keine

Eingeschlossene Publikationen zu Mehrgefäßerkrankung

Quelle	Orlic et al. 2004, J Am Coll Cardiol, 43, 1154-60
Fragestellung	Ziel, den prozeduralen Erfolg, und die MACE nach 30 Tagen und 6 Monaten nach der Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents in mehreren Gefäßen
Studiendesign	prospektive Beobachtungsstudie ohne Vergleichskohorte
Intervention	Cypher-Stents bei Mehrgefäßstenting, bei abschließender Stentdilata-tion mit hohem Druck (> 12 atm), Versuch die angiografische Läsion vollstän-dig mit dem Stent abzudecken. T-Stenting oder Crushing-Technik bei Bi-furkationen. IVUS-Führung je nach Entscheidung des Operateurs. Gele-gentlich PTCA ohne Stentimplantation in Gefäßen mit Durchmessern von 1,5-2,5 mm
Kotherapie	GPIIb/IIIa nach Entscheidung des Arztes, Post-PCI:Aspirin 100-325mg/d, 300mg Einmaldosis und 75 mg/d Clopidogrel mindestens 3 Monate jedoch bis 6 M oder 1 Jahr , bei Implantation von mehr als 2 Stents oder wenn ein Segment länger als 33 mm war.
Ergebnisparameter	MACE nach 30 Tagen und 6 Monaten
Definition MACE	30 Tage-MACE: Tod, QWMI oder NQWMI oder TLR (CABG oder erneute PCI) 6-Monate MACE: Tod, QWMI oder NQWMI, TVR Definition NQWMI: CK-Wert ≥ 2 -fach oberer Normwert und erhöhtem CK-MB-Anteil QWMI: zusätzlich zum CK-Anstieg Auftreten neuer Q-Wellen in mindestens 2 Elektroden.
Stichprobengröße	155 Patienten, 511 Läsionen
Rekrutierungszeitraum	16.04.2002-5.03.2003
Ort	Krankenhaus in Mailand
Follow-up-Zeitraum	klinischer Follow-up 6 Monate
Einschlusskriterien	konsekutive Patienten mit elektiver PCI mit Mehrgefäßstenting. Stabile AP, instabile AP oder stumme Ischämie mit mindestens zwei verschiedenen Gefäßen, die mit SES behandelt wurden. Verschiedene Gefäße= zwei größere epicardiale Gefäße (RCA,LAD, LCX,LM) oder ein größeres epi-cardiales Gefäß und ein Ast ($\geq 2,5$ mm Durchmesser) eines anderen grö-ßeren epicardialen Gefäßes
Ausschlusskriterien	
Ergebnisse	
Patientencharakteristika	bezogen auf 155 Patienten
männlich, n (%)	146(94,2)
Alter, Jahre Mw \pm SD	61,2 \pm 10,6
Diabetes, n (%)	37(23,9)
Bluthochdruck, n (%)	88 (56,8)
Hyperlipidämie, n (%)	104 (67,1)
aktuelles Rauchen, n (%)	18 (11,6)
früherer MI, n (%)	74 (47,7)
frühere CABG, n (%)	31 (20,0)
Koronarerkrankung	
2-Gefäßerkrankung, n (%)	67 (43,2)
3-Gefäßerkrankung, n (%)	88 (56,8)
instabile AP, n (%)	32 (20,6)
LVEF,% \pm SD	53,1 \pm 8,6
3-Gefäßstenting, n (%)	27 (17,4)
Pat mit Bifurkation, n (%)	71 (45,8)
Pat mit CTO, n (%)	28 (18,1)
Charakteristika der Läsionen	bezogen auf 511 Läsionen
Behandelte Gefäße	
LM, n (%)	15 (2,9)
LAD, n (%)	205 (40,1)
LCX, n (%)	164 (32,1)
RCA, n (%)	121 (23,7)
LIMA, n (%)	6 (1,2)
Lokalisaton im Gefäß	
Ostial, n (%)	90 (17,6)
Proximal, n (%)	192 (37,6)
Mitte, n (%)	146 (28,6)
Distal, n (%)	83 (16,2)
Läsionstyp	
A	10 (2,0)

B1	85 (16,6)		
B2	245 (47,9)		
C	171 (33,5)		
Bifurkation, n (%)	168 (32,9)		
Instent-Restenose, n (%)	51 (10,0)		
Kalzium (mittel-schwer) , n (%)	22 (4,3)		
exzentrisch, n (%)	406 (79,4)		
vollständiger Verschluss, n (%)	44 (8,6)		
Vorbehandlung			
Ballon, n (%)	368 (72,0)		
Atherektomie, n (%)	11 (2,1)		
Anzahl SES pro Läsion, \pm SD	1,12 \pm 0,38		
Anzahl SES pro Patient	3,29 \pm 1,27		
gestentete Segmentlänge \pm SD, mm	27,5 \pm 13,5		
RVD \leq 2,5 mm	200 (39,1)		
max Ballondurchmesser \pm SD, mm	2,92 \pm 0,41		
max Ballondruck \pm SD, atm	16,2 \pm 3,1		
GP IIB/IIIA, n (%) Patienten	92 (59,3)		
IABP, n (%) Patienten	3 (1,9)		
Verwendung von IVUS, % Läsio- nen	61 (11,9)		
Angiografische Parameter (511 Patienten)			
präprozedural			
RVD mm \pm SD	2,64 \pm 0,57		
MLD mm \pm SD	0,89 \pm 0,49		
DS %	66,2 \pm 17,2		
Läsionslänge mm \pm SD	16,7 \pm 10,8		
postprozedural			
MLD mm \pm SD	2,62 \pm 0,49		
DS %	12,7 \pm 7,8		
klinischer Follow-up 30 Tage			
Vollständigkeit Follow-up, (%)	155/155 (100)		
Tod, n (%)	1 (0,6)		
QWMI, n (%)	3 (1,9)		
NQWMI, n (%)	11 (7,1)		
Notfall-CABG, n (%)	0		
Re-PCI, n (%)	1 (0,6)		
MACE (Tod, MI, Re-PCI, CABG)	16 (10,3)		
Vollständigkeit Follow-up, (%)	112/155 (72,3) Patienten, 359/511 (70,3) Läsionen		
durchschnittlich 6,5 Monate			
Tod, n (%) Patienten	3 (2,7)		
QWMI, n (%) Patienten	4 (3,6)		
NQWMI, n (%) Patienten	k. A.		
TLR, n (%) Patienten	16 (14,3)		
TVR, n (%) Patienten	18 (16,1)		
TLR, n (%) Läsionen	24 (6,7)		
PCI, n (%)	20 (5,6)		
CABG, n (%)	4 (1,1)		
MACE (Tod, MI, Re-PCI, CABG) , n (%) Patienten	25 (22,3)		
Prädiktoren von TLR,TVR, MACE in Cox-Regressions-Analyse	Hazard ratio	95%-KI	p-Wert
TLR-Modell			
RVD	0,346	0,134-0,892	0,028
postprozeduraler MLD	0,359	0,174-0,744	0,006
TVR			
postprozeduraler MLD	0,228	0,054-0,969	0,045
Gesamte Stentlänge pro Patient	1,010	1,001-1,020	0,024
Maximum Stentlänge pro Gefäß	1,013	1,001-1,026	0,037
MACE			
Diabetes	2,406	1,037-5,583	0,041
Gesamte Stentlänge pro Patient	1,009	1,001-1,017	0,022
Maximum Stentlänge pro Gefäß	1,012	1,001-1,023	0,027

Eingeschlossene Variablen in TLR-Modell: Instabile Angina, Diabetes, komplexe Läsionen (Typ C), RVD, Läsionslängs, 3-Gefäßstenting,

	postprozeduraler MLD, Stentlänge per Läsion, Gesamtstentlänge pro Patient, bei TVR-Modell und MACE-Modell zusätzlich Maximumstentlänge pro Gefäß.
Weitere Ergebnisse	angiografischer Erfolg bei 99,4, prozeduraler Erfolg bei 91,3% der 511 Läsionen, akute Thrombose bei 1 (0,6%) von 511 Läsionen
Diskussion	Hauptergebnisse sind die niedrige 30-Tage-MACE-Rate, die vergleichbare Werte mit anderen Studien mit weniger komplexen Studienpopulationen erreicht. 22,3%-MACE-Rate nach 6,5 Monaten Follow-up ist hauptsächlich (16%) auf Revaskularisationen zurückzuführen. TLR pro Läsion bleibt mit 6,7% niedrig, Erhöhung an erneuten Revaskularisationen entsteht durch Behandlung mehrerer Läsionen. Die durchschnittliche Anzahl an Läsionen pro Patient lag mit $3,3 \pm 1,3$ höher als in früheren Studien zur Revaskularisation bei Mehrgefäßerkrankung (SOS 2,7 ARTS 2,6). Der angiografische Erfolg von 99,4% liegt in der Spannweite von 97-100% bei Studien mit BMS beim Mehrgefäßstenting. Vollständige Revaskularisation wurde bei 70,3% der Patienten erreicht, was vergleichbar mit einer randomisierten Hauptstudie ist. In der vorliegenden Studie behandelten Läsionen zeichnen sich durch hohe Anteile komplexer Läsionen, lange Läsionen und Läsionen in kleinen Gefäßen aus. Der Anteil der Personen mit postprozeduralem Anstieg von CK-MB ≥ 3 facher oberer Grenzwert lag mit 26 (16,8%) der Patienten niedriger als bei ARTS (31%), was eventuell durch erhöhte Verwendung von GP IIB/IIIA-Inhibitoren erklärt werden kann. Bei Patienten mit Stentimplantation in 3 Gefäße war der Anteil mit 32,1 deutlich höher als bei Zweigefäßstenting (12,8%, $p=0,025$). MACE nach 6,5 Monaten erscheint hoch im Vergleich zu Erwartungen nach Einführung von DES. Die Tatsache, dass erneute Revaskularisationen der bestimmende Faktor der MACE waren, verweist auf drei Punkte: 1. Bei Verfügbarkeit von DES steigt Tendenz mehrere Läsionen zu behandeln 2. bei der Implantation von DES in komplexe Läsionen ist deren Leistungsfähigkeit geringer als in randomisierten Studien 3. die relativ niedrige Restenoserate pro Läsion addiert sich bei mehrfachen Läsionen in einem Patienten. Restenosemuster jedoch häufig fokal und leichter zu behandeln. Frühere Studie der Forschungsgruppe mit Mehrgefäßstenting mit BMS zeigte 30% Restenoseinzidenz. Die in der Regressionsanalyse gefundenen Prädiktoren MLD und Diabetes entsprechen früheren Ergebnissen. Die Faktoren Gesamtstentlänge pro Patient und Maximumstentlänge pro Gefäß spiegeln Läsionskomplexität und Krankheitslast wider. Geringe Anzahl thrombotischer Ereignisse zu verzeichnen. Alle subakuten Thrombosen geschahen nach dem vorzeitigen Absetzen der Clopidogrel-Medikation. Limitationen: Geringe Follow-up-Rate und sehr geringe Zahl mit angiografischem Follow-up (17,4%)
Schlussfolgerung der Autoren	Die Verwendung von Sirolimus-freisetzenden Stents erlaubt eine sichere Behandlung von komplexer KHK. Besseres Verständnis für Gründe des Misslingens einer weiteren Verbesserung der Therapie der Mehrgefäßerkrankung mit PCI nötig ist.
Bemerkungen (HTA-Autoren)	neben den von den Autoren genannten Limitationen: Follow-up zu kurz, für hohe Anzahl an Drop-outs werden keine Gründe genannt, direkter randomisierter Vergleich mit BMS, aber auch CABG notwendig, Modellbildung undurchsichtig, eventuell Gefahr von Multikollinearität, multiples Testen?
Referenz- Publikationen	

Quelle	Serruys et al. 2004, Heart, 90, 995-998, de Bruyne TCT 2004			
Fragestellung	Sicherheit und Wirksamkeit von PCI mit Sirolimus-freisetzenden Stents bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung im historischen Vergleich zum CABG-Arm von ARTS I			
Studiendesign	prospektive pseudorandomisierte Beobachtungsstudie mit historischem Vergleichsarm			
Intervention	PCI mit Sirolimus-freisetzenden Stents mit direktem Stenting oder Prädilatation nach Entscheidung des Operators. IVUS oder andere Instrumente zum Monitoring und Behandlung in mehreren Interventionen (multistaging) erlaubt			
Kotherapie	Post-PCI: Aspirin 100mg/d lebenslang, Clopidogrel 75 mg/d oder Ticlopidin 2x250 mg/d für 2 Monate. Bei Diabetikern oder CTO mindestens 6 Monate Clopidogrel			
Ergebnisparameter	Primär: MACCE-freies Überleben nach 1 Jahr			
Definition MACE	MACCE: Tod, MI, erneute Revaskularisation (CABG oder erneute PCI), zerebrovaskuläres Ereignis Tod: alle Todesfälle werden als kardial gewertet, solange nicht das Gegenteil bewiesen wurde MI: 1.-7. Tag nach Intervention: neue Q-Wellen, CK 2 x normal, Routinemessung 6 und 12 h nach Prozedur und vor Entlassung nach 7. Tag: mindestens 2 der folgenden Kriterien: Brustschmerzen länger 20 Minuten, neue Q-Wellen, CK > 2 x Obergrenze des Normalwerts CVE: Schlaganfall, vorübergehende Ischämische Anfälle und reversible ischämische, neurologische Defizite.			
Stichprobengröße	607 Patienten			
Rekrutierungszeitraum	2003- keine Angabe			
Ort	Multizenter (45-50 beabsichtigt)			
Follow-up-Zeitraum	klinischer Follow-up 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre			
Einschlusskriterien	Patienten mit stabiler (CCS1-4), instabiler Angina oder stummer Ischämie, mindestens 2 Läsionen in verschiedenen Gefäßen und verschiedenen Arealen, mindestens eine Läsion in der LAD lokalisiert. Stratifizierung der Patienten, um mindestens 2,7 Läsionen pro Patient (wie in ARTS I) zu erhalten			
Ausschlusskriterien	frühere PCI oder CABG, transmuraler MI in der letzten Woche, früheres zerebrovaskuläres Ereignis			
Ergebnisse	nach 6 Monaten Follow-up			
Patientencharakteristika	ARTS II (n=607)	ARTS I CABG (n=605)	ARTS I PCI (n=600)	
männlich, %	76,6	76,0	77,0	
Alter, Jahre Mw±SD	62	61	61	
Diabetes, %	26,2	15,9	18,7	
insulinabhängig	4,6	2,6	3,8	
Bluthochdruck, %	67,2	45,0	44,7	
Hyperlipidämie, %	73,9	57,6	58,0	
aktuelles Rauchen, %	19,3	25,8	27,9	
Familiengeschichte KHK, %	35,9	42,0	39,2	
früherer MI, (%)	34,3	42,0	44,3	
QWMI	17,5	24,4	26,4	
Ejektionsfraktion %	60,2	60,3	60,9	
Koronarerkrankung				
1-Gefäßerkrankung, n (%)	0	0	0	
2-Gefäßerkrankung, n (%)	46	66	69	
3-Gefäßerkrankung, n (%)	54	30	28	
stabile AP, %	53,1	59,7	56,8	
instabile AP, %	36,5	35,4	37,3	
stumme Ischämie, %	10,4	5,0	5,8	
Charakteristika der Läsionen				
Läsionstyp				
A %	6,8	6,8	5,9	
B1 %	23,4	31,3	26,4	
B2 %	55,9	54,0	59,7	
C %	13,9	7,9	7,5	

chronischer Verschluss < 3 Monate alt %	0,1	4,1	3,1
chronischer Verschluss > 3 Monate alt %	2,3	1,3	0,6
Kalzifizierung mittel - schwer	31,2	14,8	17,5
Bifurkationen	33,9	31,8	34,5
Anzahl Läsionen pro Patient	3,6±1,3	2,8±1,0	2,8±1,0
behandelte Läsionen pro Patient	3,2±1,1	2,6±1,0	2,5±1,0
Anzahl Stents pro Patient, n	3,7±1,5	-	2,8 ±1,3
gesamte Stentlänge in mm	73±32	-	48±22
Prozedurdauer in min	85	193	99
GPIIb/IIIa %	32,5	-	-
Postprozedurale CK-MB			
< 1 oberer Normwert	96,6	39,0	69,2
1-3 x oberer Normwert	1,5	41,3	20,5
3-5 oberer Normwert	0,3	7,1	4,3
> 5 oberer Normwert	1,5	12,6	6,1
klinischer Follow-up 30 Tage			
Vollständigkeit Follow-up, %	100	100	100
Tod, %	0	1,3	1,7
MI, %	0,3	3,2	2,7
CABG, %	1,3	0,3	2,0
Re-PCI, %	1,0	0,5	2,0
Cerebrovaskuläres Ereignis	0,2	1,0	0,8
MACCE (Tod, MI, Re-PCI, CABG, CVA)	2,8	6,3	9,2
subakute Stentthrombose, %	0,8	-	2,8
Vollständigkeit Follow-up, (%)	100	100	100
6 Monate			
Tod, %	0,5	1,8	2,3
MI, % nach Intervention	0,7	3,5	4,5
CABG,n %	1,6	0,5	3,8
PCI	3,1	2,0	7,8
Cerebrovaskuläres Ereignis	0,5	1,2	1,5
Stentthrombosen, %	k. A.	k. A.	k. A.
MACCE (Tod, MI, Re-PCI, CABG,) %	6,4	9,0	20,0
MACCE-freies Überleben	93,6	91,0	80,0
Überleben ohne Revaskularisierung	94,5	97,3	84,7

Diskussion

Schlussfolgerung der Autoren

nicht verfügbar, da Kongresspräsentation

Trotz extensiverer Erkrankung und Behandlung war die MACCE nach 30 Tagen und nach 6 Monaten in ARTS II niedriger als im CABG-Arm und im PCI-Arm von ARTS I. Eine niedrigere TLR scheint hauptsächlich für die niedrigere MACCE in ARTS II gegenüber dem PCI-Arm von ARTS I verantwortlich zu sein, was konsistent mit den anderen Daten zum Cypher-Stent ist. Die MACCE von ARTS II ist äquivalent mit dem CABG-Arm von ARTS I

Bemerkungen (HTA-Autoren)

Referenz- Publikationen

Serruys P, Unger F, Sousa E, Jatene A, Bonnier H, al. e. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med 2001;344(15):1117-24.
 Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, Van Hout BA, Vrolix MCM, Fransen GMP, et al. Three-Year Outcome after Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease. Circulation 2004;109(9):1114-1120.

9.4. Beschreibung der ausgeschlossenen Non-RCT-Studien:

Ruiz-Nodar, J. M., A. Frutos, et al. (2004). "Use of sirolimus-eluting stents in complex lesions: clinical and angiographic follow-up." *Rev Esp Cardiol* 57(2): 123-9. (Nur ein Abstract war verfügbar)

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie zur klinischen und angiografischen Restenose nach Behandlung mit Sirolimus-freisetzenden Stents bei 57 Patienten mit komplexen Läsionen. Als Einschlusskriterien wurden die Ausschlusskriterien von RA-VEL und SIRIUS verwendet. Der Rekrutierungszeitraum lag zwischen Juni 2002 und April 2003. Der klinische Follow-up-Zeitraum betrug durchschnittlich 8,7 Monate. Es fanden 4 MACE-Ereignisse (7%) statt: 1 Todesfall, 1 akuter MI und 2 TVR. Die angiografische Restenose betrug 8%.

9.5. Checklisten

9.5.1. Checklisten Kontextdokumente

Checkliste 1a: Kontextdokumente			
Bericht Nr.:			
Quelle: Mudra H, Bode C, Grube E, de-Haan F, Levenson B, Schuler G, et al. Positionspapier zum Einsatz von Medikamenten freisetzenden Stents bei Patienten mit koronarer Herzkrankung. Z-Kardiol 2004;93(5):416-22.			
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input checked="" type="checkbox"/> anderes Dokument <input type="checkbox"/>			
Adressaten: Entscheidungsträger <input type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>			
Klas	A	Fragestellung und Kontext	Ja Nein ?
I	1.	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2.	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	3.	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:	
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	f)	Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	i)	Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja Nein ?
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja Nein ?
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	4.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

QC	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D Methodik der Informationssynthese	Ja Nein ?
I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja Nein ?
QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QC	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja Nein ?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?		
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.		
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

Checkliste 1a: Kontextdokumente			
Bericht Nr.:			
Quelle: Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guide-lines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Eur-Heart-J 2005;26(8):804-47.			
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input checked="" type="checkbox"/> anderes Dokument <input type="checkbox"/>			
Adressaten: Entscheidungsträger <input type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>			
Klas	A	Fragestellung und Kontext	Ja Nein ?
I	1.	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2.	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	3.	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:	
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	f)	Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	i)	Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja Nein ?
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja Nein ?
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	4.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	5.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D	Methodik der Informationssynthese	Ja Nein ?

I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja Nein ?
QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja Nein ?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?		
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.		
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

Checkliste 1a: Kontextdokumente		
Bericht Nr.:		
Quelle: Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A, et al. Coronary ar-tery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2004;8(35).		
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input checked="" type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input checked="" type="checkbox"/> anderes Dokument <input type="checkbox"/>		
Adressaten: Entscheidungsträger <input type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>		
Klas	A Fragestellung und Kontext	Ja Nein ?
I	1. Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:	
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	c) Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	d) Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	e) Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	f) Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	g) Kontraindikationen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	h) Praxisvariation	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	i) Versorgungsstrukturen	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	j) Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	k) Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Methodik der Informationsgewinnung	Ja Nein ?
QA	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja Nein ?
QA	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	D Methodik der Informationssynthese	Ja Nein ?
I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja Nein ?
QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QC	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja Nein ?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?		
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.		
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

QUORUM-Checkliste (nach Moher et al. 1999)

Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. Lancet 2004;364(9434):583-591.

Publikationsstruktur	Unterstruktur	Deskriptor	Berichtet?		Seitenzahl
			ja	nein	
Titel		Wurde der Bericht als Metaanalyse oder systematischer Review von randomisierten Studien bezeichnet?	x		583
Abstract		Wurde ein strukturiertes Format verwendet?	x		583
	Ziele	Wurde die klinische Frage explizit formuliert?	x		
	Datenquellen	Wurden die Datenbanken (z. B. Liste) und andere Informationsquellen angegeben?		x	
	Reviewmethoden	Wurden Einschlusskriterien (Studienpopulation, Intervention, Outcomes, Studiendesign), Methoden der Bewertung der Validität, der Datenextraktion, Studiencharakteristika, quantitative Datensynthese hinreichend genau beschrieben, um sie replizieren zu können?		x	
	Ergebnisse	Wurden Charakteristika der ein- und ausgeschlossenen randomisierten Studien berichtet?	x		
		Wurden quantitative und qualitative Ergebnisse (Punktschätzer, Konfidenzintervalle berichtet?	x		
		Wurden Subgruppenanalysen berichtet?	x		
	Schlussfolgerung	Wurden Hauptergebnisse berichtet?	x		
Text		Wurden folgende Punkte beschrieben?			
Einführung		Das explizite klinische Problem, das biologische Grundprinzip der Intervention und der Grund für den Review	x		583
Methoden	Suche	Die Informationsquellen im Detail (Datenbanken, Register, individuelle Akten, Experten, Agenturen, Handsuche), Restriktionen (Zeitraum, Publikationsstatus, Publikationssprache)	x		583
	Selektion	Ein- und Ausschlusskriterien (mit Definition von Population, hauptsächlichen Ergebnisparametern der Intervention und Studiendesign)	x		583-584
	Bewertung der Validität	Verwendete Kriterien und Prozeduren (Verblindung, Qualitätsbewertung) und deren Ergebnisse	x		585
	Datenextraktion	Verwendete Prozeduren (z. B. unabhängig angefertigt, doppelt)	x		584
	Studiencharakteristika	Art des Studiendesigns, Charakteristika der Teilnehmer, Details der Intervention, Definition der Ergebnisparameter, etc. und wie die klinische Heterogenität bestimmt wurde	x		584-585
	Quantitative Datensynthese	Die Haupteffektschätzer (z. B. relatives Risiko), Methoden zur Kombination von Ergebnissen (statistische Tests und Konfidenzintervalle), Umgang mit fehlenden Daten, etc.; wie die statistische Heterogenität bestimmt wurde; Überlegungen für jede a priori Sensi-	x		584-586

		tivitäts- und Subgruppenanalyse und Bewertung von Publikationsbias			
Ergebnisse	Flussdiagramm der Studien	Flussdiagramm (siehe unten) der Ein- und Ausschlüsse der Studien in die Metaanalyse	x		584
	Studiencharakteristika	Datendesektion für jede Studie (z. B. Alter, Stichprobengröße, Intervention, Dosis, Dauer, Follow-up)	x		585
	Quantitative Datensynthese	Wurde über die Übereinstimmung bei Selektion und Bewertung der Validität berichtet? Wurden einfache summarische Ergebnisse (für jede Behandlungsgruppe in jeder Studie, für jeden der Hauptegebnisparameter) präsentiert?	x		586
		Wurden die Daten zur Kalkulation der Effektgrößen und Konfidenzintervalle in der Intention-to-treat-Analyse angegeben (z. B. 2x2 Tafeln, Mittelwerte, Standardabweichungen, relative Häufigkeiten)?	x		586 587-589
Diskussion		Sind die zentralen Ergebnisse zusammengefasst?	x		588
		Wurden die klinischen Schlussfolgerungen auf der Basis der internen und externen Validität diskutiert?	x		588-589
		Wurden die Ergebnisse im Licht der Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Evidenz interpretiert?	x		588-590
		Wurden potenzielle Verzerrungen durch den Reviewprozess beschrieben (z. B. Publikationsbias) ?	x		590
		Wurden Vorschläge zur zukünftigen Forschungsagenda gemacht?	x		590

Struktur des Flussdiagramms

Potenziell relevante RCT, identifiziert und durchgesehen für die Aufnahme (n=15)

RCTs, die mit Angabe des Grunds ausgeschlossen wurden (n=0)

RCTs, die in eine detailliertere Evaluation aufgenommen wurden (n=15)

RCTs, die mit Angabe des Grunds ausgeschlossen wurden (n=0)

Potenziell für den Einschluss in die Metaanalyse geeignete RCT (n=15)

RCTs, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden (n=11)

RCTs, die aus der Metaanalyse ausgeschlossen wurden, mit Angabe des Grundes (n=4)

RCTs mit brauchbarer Information, stratifiziert nach Ergebnisparameter (n=11)

RCTs zurückgezogen, stratifiziert nach Ergebnisparameter, mit Angabe des Grundes (n=0)

QUORUM-Checkliste (nach Moher et al. 1999)

Hill RA, Dundar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: An early systematic review to inform policy. Eur-Heart-J 2004;25(11):902-919.

Publikationsstruktur	Unterstruktur	Deskriptor	Berichtet?		Seitenzahl
			ja	nein	
Titel		Wurde der Bericht als Metaanalyse oder systematischer Review von randomisierten Studien bezeichnet?	x		902
Abstract		Wurde ein strukturiertes Format verwendet?	x		902
	Ziele	Wurde die klinische Frage explizit formuliert?	x		
	Datenquellen	Wurden die Datenbanken (z. B. Liste) und andere Informationsquellen angegeben?		x	
	Reviewmethoden	Wurden Einschlusskriterien (Studienpopulation, Intervention, Outcomes, Studiendesign), Methoden der Bewertung der Validität, der Datenextraktion, Studiencharakteristika, quantitative Datensynthese hinreichend genau beschrieben, um sie replizieren zu können?		x	
	Ergebnisse	Wurden Charakteristika der ein- und ausgeschlossenen randomisierten Studien berichtet?		x	
		Wurden quantitative und qualitative Ergebnisse (Punktschätzer, Konfidenzintervalle berichtet?	x		
		Wurden Subgruppenanalysen berichtet?		x	
	Schlussfolgerung	Wurden Hauptergebnisse berichtet?	x		
Text		Wurden folgende Punkte beschrieben?			
Einführung		Das explizite klinische Problem, das biologische Grundprinzip der Intervention und der Grund für den Review	x		903
Methoden	Suche	Die Informationsquellen im Detail (Datenbanken, Register, individuelle Akten, Experten, Agenturen, Handsuche), Restriktionen (Zeitraum, Publikationsstatus, Publikationssprache)	x		903
	Selektion	Ein- und Ausschlusskriterien (mit Definition von Population, hauptsächlichen Ergebnisparametern der Intervention und Studiendesign)	x		
	Bewertung der Validität	Verwendete Kriterien und Prozeduren (Verblindung, Qualitätsbewertung) und deren Ergebnisse	x		903/904
	Datenextraktion	Verwendete Prozeduren (z. B. unabhängig angefertigt, doppelt)	x		903
	Studiencharakteristika	Art des Studiendesigns, Charakteristika der Teilnehmer, Details der Intervention, Definition der Ergebnisparameter, etc. und wie die klinische Heterogenität bestimmt wurde	x		903
	Quantitative Datensynthese	Die Haupteffektschätzer (z. B. relatives Risiko), Methoden zur Kombination von Ergebnissen (statistische Tests und Konfidenzintervalle), Umgang mit fehlenden Daten, etc.;	x		903

		wie die statistische Heterogenität bestimmt wurde; Überlegungen für jede a priori Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse und Bewertung von Publikationsbias			
Ergebnisse	Flussdiagramm der Studien	Flussdiagramm (siehe unten) der Ein- und Ausschlüsse der Studien in die Metaanalyse		x	
	Studiencharakteristika	Datendesektion für jede Studie (z. B. Alter, Stichprobengröße, Intervention, Dosis, Dauer, Follow-up)	x		905-906
	Quantitative Datensynthese	Wurde über die Übereinstimmung bei Selektion und Bewertung der Validität berichtet? Wurden einfache summarische Ergebnisse (für jede Behandlungsgruppe in jeder Studie, für jeden der Hauptegebnisparameter) präsentiert?	x		908-912 913-916
		Wurden die Daten zur Kalkulation der Effektgrößen und Konfidenzintervalle in der Intention-to-treat-Analyse angegeben (z. B. 2x2 Tafeln, Mittelwerte, Standardabweichungen, relative Häufigkeiten)?	x		908-912
Diskussion		Sind die zentralen Ergebnisse zusammengefasst?	x		916
		Wurden die klinischen Schlussfolgerungen auf der Basis der internen und externen Validität diskutiert?	x		916-917
		Wurden die Ergebnisse im Licht der Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Evidenz interpretiert?	x		
		Wurden potenzielle Verzerrungen durch den Reviewprozess beschrieben (z. B. Publikationsbias) ?	x		917
		Wurden Vorschläge zur zukünftigen Forschungsagenda gemacht?		x	

Struktur des Flussdiagramms

Potenziell relevante RCT, identifiziert und durchgesehen für die Aufnahme (n=14)

RCTs, die mit Angabe des Grunds ausgeschlossen wurden (n=0)

RCTs, die in eine detailliertere Evaluation aufgenommen wurden (n=...)

RCTs, die mit Angabe des Grunds ausgeschlossen wurden (n=0)

Potenziell für den Einschluss in die Metaanalyse geeignete RCT (n=14)

RCTs, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden (n=14)

RCTs, die aus der Metaanalyse ausgeschlossen wurden, mit Angabe des Grundes (n=14)

RCTs mit brauchbarer Information, stratifiziert nach Ergebnisparameter (n=14)

RCTs zurückgezogen, stratifiziert nach Ergebnisparameter, mit Angabe des Grundes (n=0)

QUORUM-Checkliste (nach Moher et al. 1999)

Oliva G, Espallargues M, Pons JMV. Antiproliferative drug-eluting stents: Systematic review of the benefits and estimate of economic impact. Rev-Esp-Cardiol 2004;57(7):617-628.

Publikationsstruktur	Unterstruktur	Deskriptor	Berichtet?		Seitenzahl
			ja	nein	
Titel		Wurde der Bericht als Metaanalyse oder systematischer Review von randomisierten Studien bezeichnet?	x		617
Abstract		Wurde ein strukturiertes Format verwendet?	x		
	Ziele	Wurde die klinische Frage explizit formuliert?	x		
	Datenquellen	Wurden die Datenbanken (z. B. Liste) und andere Informationsquellen angegeben?		x	
	Reviewmethoden	Wurden Einschlusskriterien (Studienpopulation, Intervention, Outcomes, Studiendesign), Methoden der Bewertung der Validität, der Datenextraktion, Studiencharakteristika, quantitative Datensynthese hinreichend genau beschrieben, um sie replizieren zu können?	x		
	Ergebnisse	Wurden Charakteristika der ein- und ausgeschlossenen randomisierten Studien berichtet?	x		
		Wurden quantitative und qualitative Ergebnisse (Punktschätzer, Konfidenzintervalle berichtet?	x		
		Wurden Subgruppenanalysen berichtet?		x	
	Schlussfolgerung	Wurden Hauptergebnisse berichtet?	x		
Text		Wurden folgende Punkte beschrieben?			
Einführung		Das explizite klinische Problem, das biologische Grundprinzip der Intervention und der Grund für den Review	x		618
Methoden	Suche	Die Informationsquellen im Detail (Datenbanken, Register, individuelle Akten, Experten, Agenturen, Handsuche), Restriktionen (Zeitraum, Publikationsstatus, Publikationssprache)	x		618
	Selektion	Ein- und Ausschlusskriterien (mit Definition von Population, hauptsächlichen Ergebnisparametern der Intervention und Studiendesign)	x		618
	Bewertung der Validität	Verwendete Kriterien und Prozeduren (Verblindung, Qualitätsbewertung) und deren Ergebnisse	x		618
	Datenextraktion	Verwendete Prozeduren (z. B. unabhängig angefertigt, doppelt)	x		618
	Studiencharakteristika	Art des Studiendesigns, Charakteristika der Teilnehmer, Details der Intervention, Definition der Ergebnisparameter, etc. und wie die klinische Heterogenität bestimmt wurde	x		618
	Quantitative Datensynthese	Die Haupteffektschätzer (z. B. relatives Risiko), Methoden zur Kombination von Ergebnissen (statistische Tests und Konfidenzintervalle), Umgang mit fehlenden Daten, etc.; wie die statistische Heterogenität bestimmt wurde; Überlegungen für jede a priori Sensi-	x		618

		tivitäts- und Subgruppenanalyse und Bewertung von Publikationsbias			
Ergebnisse	Flussdiagramm der Studien	Flussdiagramm (siehe unten) der Ein- und Ausschlüsse der Studien in die Metaanalyse		x	
	Studiencharakteristika	Datendesektion für jede Studie (z. B. Alter, Stichprobengröße, Intervention, Dosis, Dauer, Follow-up)	x		619-620 621-622
	Quantitative Datensynthese	Wurde über die Übereinstimmung bei Selektion und Bewertung der Validität berichtet? Wurden einfache summarische Ergebnisse (für jede Behandlungsgruppe in jeder Studie, für jeden der Hauptergebnisparameter) präsentiert?	x		624
		Wurden die Daten zur Kalkulation der Effektgrößen und Konfidenzintervalle in der Intention-to-treat-Analyse angegeben (z. B. 2x2 Tafeln, Mittelwerte, Standardabweichungen, relative Häufigkeiten)?	x		621-622
Diskussion		Sind die zentralen Ergebnisse zusammengefasst?	x		626
		Wurden die klinischen Schlussfolgerungen auf der Basis der internen und externen Validität diskutiert?	x		626
		Wurden die Ergebnisse im Licht der Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Evidenz interpretiert?	x		626
		Wurden potenzielle Verzerrungen durch den Reviewprozess beschrieben (z. B. Publikationsbias) ?	x		627
		Wurden Vorschläge zur zukünftigen Forschungsagenda gemacht?	x		627

Struktur des Flussdiagramms

Potenziell relevante RCT, identifiziert und durchgesehen für die Aufnahme (n=nicht angegeben...)

RCTs, die mit Angabe des Grunds ausgeschlossen wurden (n=5) wobei fraglich, ob alles RCT

RCTs, die in eine detailliertere Evaluation aufgenommen wurden (n=11)

RCTs, die mit Angabe des Grunds ausgeschlossen wurden (n=0)

Potenziell für den Einschluss in die Metaanalyse geeignete RCT (n=?)

RCTs, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden (n=11)

RCTs, die aus der Metaanalyse ausgeschlossen wurden, mit Angabe des Grundes (n=5)

RCTs mit brauchbarer Information, stratifiziert nach Ergebnisparameter (n=11)

RCTs zurückgezogen, stratifiziert nach Ergebnisparameter, mit Angabe des Grundes (n=0)

Kommentar: Die Diskussion war etwas unzureichend. Kein Hinweis auf angiografiegetriebene Revaskularisationen.

9.5.2. Checklisten RCT

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym: ASPECT					
Titel: Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. New-Engl-J-Med 2003;348(16):1537-1545.					
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a)	für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	F	Drop Outs			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G	Statistische Analyse			
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.	Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a)	Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c)	Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H	Diskussion			
	1.	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a)	Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c)	statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d)	Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:			berücksichtigt	<input checked="" type="checkbox"/>	
			ausgeschlossen	<input type="checkbox"/>	

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym.: C-SIRIUS					
Titel: Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). J-Am-Coll-Cardiol 2004;43(6):1110-1115. Verweis bei Methodik auf E-SIRIUS					
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?			
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?			
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika			
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika			
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?			
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?			
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a)	für den Patienten			
	b)	für den intervenierenden Arzt			
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			
	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			
	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?			
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			
	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?			
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?			
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			
	F	Drop Outs			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)								
RCT-Akronym.: DELIVER I								
Titel: Lansky AJ, Costa RA, Mintz G, Tsuchiya Y, al. e. Non-polymer-based Paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions. Angiographic follow-up of the Deliver clinical trial. Autoren: Circulation 2004;109:1948-54. Berichtet nur über Subpopulation mit angiografischem FU Quelle:								
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>								
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>								
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B	Zuordnung und Studienteilnahme						
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?						
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?						
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?						
	a)	für den Patienten				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b)	für den intervenierenden Arzt				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	C	Intervention / Exposition						
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D	Studienadministration						
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E	Outcome Messung						
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	F	Drop Outs						
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Es wurden keine Ergebnisse zu klinischen Effekten MACE angegeben

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym: ELUTES					
Titel: Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of Restenosis with a Paclitaxel-Eluting, Polymer-Free Coronary Stent: The European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) Trial. Circulation 2004;109(4):487-493.					
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a)	für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	F	Drop Outs			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym.: E-SIRIUS					
Titel: Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: Double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003;362(9390):1093-1099. Autoren: Quelle:					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?			
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?			
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika			
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika			
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?			
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?			
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a)	für den Patienten			
	b)	für den intervenierenden Arzt			
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			
	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			
	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?			
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			
	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?			
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?			
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			
	F	Drop Outs			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym.: RAVEL					
Titel: Abizaid A, Costa MA, Bianchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients: Insights from the RAVEL Trial. Eur-Heart-J 2004;25(2):107-112. Methodenverweis auf Morice 2002					
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a)	für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	F	Drop Outs			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)		
RCT-Akronym		RAVEL		
Titel:		Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, al. e. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. New-Engl-J-Med		
Autoren:				
Quelle:		2002;346:1773-1780.		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>		
Fallserie: <input type="checkbox"/>		Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	C Intervention / Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym: SIRIUS					
Titel: Holmes DR, Jr., Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. Circulation 2004;109(5):634-40.					
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?			
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?			
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika			
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika			
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?			
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?			
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a)	für den Patienten			
	b)	für den intervenierenden Arzt			
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			
	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			
	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?			
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			
	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?			
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?			
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			
	F	Drop Outs			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym: SIRIUS					
Titel: Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. New-Engl-J-Med 2003;349(14):1315-1323.					
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?			
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?			
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika			
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika			
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?			
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?			
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a)	für den Patienten			
	b)	für den intervenierenden Arzt			
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			
	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			
	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?			
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			
	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?			
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?			
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			
	F	Drop Outs			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)		
RCT-Akronym:		SIRIUS		
Titel:	Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: A SIRIUS (SIrolImUS-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. Circulation 2004;109(19):2273-2278. Verweis auf Vorgängerpublikation zur Methodik			
Autoren:				
Quelle:				
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention / Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)								
RCT-Akronym: TAXUS I								
Titel: Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Müller R, Büllsfeld L, Gerckens U, et al. Six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions.								
Autoren: Circulation 2003;107(1):38-42.								
Quelle:								
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>								
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>								
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B	Zuordnung und Studienteilnahme						
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?						
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?						
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?						
	a)	für den Patienten				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	für den intervenierenden Arzt				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	C	Intervention / Exposition						
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D	Studienadministration						
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E	Outcome Messung						
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	F	Drop Outs						
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym: TAXUS II					
Titel: Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. Circulation 2003;108(7):788-794.					
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?			
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?			
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika			
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika			
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?			
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?			
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a)	für den Patienten			
	b)	für den intervenierenden Arzt			
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			
	C	Intervention / Exposition			
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			
	D	Studienadministration			
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?			
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			
	E	Outcome Messung			
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?			
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?			
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			
	F	Drop Outs			
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)								
RCT-Akronym: TAXUS IV 1 Jahr								
Titel: Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One Year clinical results with slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent. The TAXUS-IV Trial. Circulation								
Autoren: 2004;109:eVersion 27.04.04. Methodikverweis auf TAXUS IV Stone 2004 9 M								
Quelle:								
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>								
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>								
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	B	Zuordnung und Studienteilnahme						
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?						
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?						
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?						
	a)	für den Patienten				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	für den intervenierenden Arzt				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	C	Intervention / Exposition						
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D	Studienadministration						
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E	Outcome Messung						
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	F	Drop Outs						
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
RCT-Akronym:		TAXUS IV 9 Monate			
Titel:		Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. New-Engl-J-Med 2004;350(3):221-231.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		
		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

nr=nicht relevant

9.5.3. Checklisten Non-RCT

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Effectiveness of Sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease..			
Autoren:		Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K et al.			
Quelle:		Am J Cardiology 2003, 92: 327-329.			
Dokumenttyp	RCT:	<input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
Fallserie:		<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H Diskussion				
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel:	Randomized study to evaluate Sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions.			
Autoren:	Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al.			
Quelle:	Circulation 2004, 109: 1244-49.			
Dokumenttyp	RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	C Intervention / Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Very long Sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA et al.			
Autoren:		Am J Cardiology 2004, 93: 826-829.			
Quelle:					
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Intravascular ultrasound evaluation after sirolimus eluting stent implantation for de novo and in-stent restenosis lesions.			
Autoren:		Degertekin M, Lemos PA, Lee CH, et al.			
Quelle:		European Heart Journal 2004, 25: 32-38.			
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input checked="" type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel: Sirolimus-eluting stents for treatment of complex in-stent restenosis. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al.					
Autoren: J Am Coll Cardiol 2003, 41:184-189.					
Quelle:					
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Use of Sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical practice. Goy JJ, Urban P, Seydoux C, et al.			
Autoren:		Catheter Cardiovasc Interv 2004, 62: 26-29.			
Quelle:					
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:	Effectiveness of Sirolimus-eluting stent for treatment of patients with a prior history of coronary artery bypass graft surgery.				
Autoren:	Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, et al.				
Quelle:	Coronary Artery Disease, 15: 171-175.				
Dokumenttyp	RCT:	<input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Stent thrombosis after successful Sirolimus-eluting stent implantation.			
Autoren:		Jeremia A, Sylvia B, Bridges J, et al.			
Quelle:		Circulation 2004, 109: 1930-1932.			
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> ¹	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry			
Autoren:		Lemos PA, Lee C, Arampatzis CA et al.			
Quelle:		J-Am-Coll-Cardiol 41(11): 2093-2099.			
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input checked="" type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>
Fallserie:		<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:	Short- and long-term clinical benefit of Sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction				
Autoren:	Lemos PA, Saia F, Hofma SH et al.				
Quelle:	J-Am-Coll-Cardiol 43: 704-708.				
Dokumenttyp	RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input checked="" type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	
	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>			
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Unrestricted utilization of Sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world". The Rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital (RESEARCH) registry			
Autoren:		Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT et al.			
Quelle:		Circulation 2004, 109: 190-5.			
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input checked="" type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:	Treatment of very small vessels with 2,25-mm diameter Sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry)				
Autoren:	Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F et al.				
Quelle:	Am J Cardiology 2004, 93: 633-636.				
Dokumenttyp	RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input checked="" type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	
	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>			
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after Sirolimus-eluting stent implantation in complex patients. An Evaluation from the Rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study.			
Autoren:		Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, et al.			
Quelle:		Circulation 2004, 109: 1366-1370.			
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel:	Treatment of multivessel coronary artery disease with Sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results			
Autoren:	Orlic D, Bonizzoni E, Stankovic G, et al.			
Quelle:	J Am Coll Cardiol 2004, 43: 1154-60.			
Dokumenttyp	RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention / Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Effectiveness of Sirolimus-eluting stent implantation for recurrent in-stent restenosis after brachytherapie.			
Autoren:		Saia F, Lemos PA, Sianos G, et al.			
Quelle:		Am J Cardiol 2003; 92:200-2039.			
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis.			
Autoren:		Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al.			
Quelle:		Circulation 2003, 107: 24-27.			
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		TAXUS III Trial. In-Stent Restenosis treated with stent-based delivery of Paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation.			
Autoren:		Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al.			
Quelle:		Circulation 2003, 107: 559-564.			
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			nr	
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

9.5.4. Checklisten Übertragbarkeit

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Agema WR, Monraats PS, Zwinderman AH, De-Winter RJ, Tio RA, Doevendans PA, et al. Current PTCA practice and clinical outcomes in The Netherlands: the real world in the pre-drug-eluting stent era. Eur-Heart-J 2004;25(13):1163-70.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
G Statistische Analyse					
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.	Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a)	Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b)	Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c)	Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H Diskussion					
	1.	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a)	Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c)	statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d)	Gefahr multiplen Testens	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Clark MA, Bakhai A, Lacey MJ, Pelletier EM, Cohen DJ. Clinical and economic outcomes of percutaneous coronary interventions in the elderly: An analysis of medicare claims data. Circulation 2004;110(3):259-264.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input checked="" type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KKL, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: Perspectives from multicenter clinical trials. J-Am-Coll-Cardiol 2002;40(12):2082-2089.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp	RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> gepoolte RCT als Kohorte		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Ellis SG, Bajzer CT, Bhatt DL, Brener SJ, Whitlow PL, Lincoff AM, et al. Real-world bare metal stenting: Identification of patients at low or very low risk of 9-month coronary revascularization. Catheter-Cardiovasc-Interventions 2004;63(2):135-140.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Kugelmass AD, Cohen DJ, Houser F, Mack M, Simon AW, Battaglia SL, et al. Practice and outcomes of percutaneous coronary intervention in the community before drug-eluting stents: A report from the HCA database. J-Invasive-Cardiol 2003;15(3):121-127.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		McCaul KA, Hobbs MST, Knuiman MW, Gilfillan I. Trends in two year risk of repeat revascularisation or death from cardiovascular disease after coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention in Western Australia, 1980-2001. Heart 2004;90:1042-1046.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KKL, Willerson JT, Penny WF, et al. Predictive factors for ischemic target vessel revascularization in the prevention of restenosis with Tranilast and its outcomes (PRESTO) Trial. J Am Coll Cardiol 2005;45:198-203.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>
		(RCT beide Arme)			
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel:		Wu AH, Goss JR, Maynard C, Stewart DK, Zhao X-Q. Predictors of repeat revascularization after nonemergent, first percutaneous coronary intervention in the community. Am Heart J 2004;147:146-150.			
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp	RCT:	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input checked="" type="checkbox"/>
	Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	8. Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?				
	a) für den Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	b) für den intervenierenden Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
	E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nr	

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Petra- Maria Schnell-Inderst
Geburtsdatum	15.2.1959
Geburtsort	München
Wohnort	München
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder

Schul Ausbildung und Studium

1965-1979	Grundschule und Gymnasium in München
1979-1984	Studium der Biologie Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
1984-1986	Erziehungspause
1986-1989	Fortsetzung und Abschluss des Biologiestudiums als Diplom-Biologin
1996-1998	Postgraduierten-Studiengang „Öffentliche Gesundheit und Epidemiologie“ an der Medizinischen Fakultät der LMU mit Abschluss als Magistra Public Health postgrad. (MPH)

Berufstätigkeit

1990 – 1994	Mitarbeiterin in der Dokumentation der Zeitschrift „ELTERN“
1995 – 2003	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München (Prof. K. Hahn)
2000 – 2003	Freiberufliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Allgemeine Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement der Universität Greifswald bei Prof. Dr. Wasem
Seit 2003	Freiberufliche Mitarbeiterin am Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement an der Universität Duisburg-Essen Prof. Dr. Wasem.